

T H E S E

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
DE L'UNIVERSITE RENE DESCARTES
DE PARIS

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

(Mention Pharmacie)

par

M^{me} Lan VU NGOC HUYEN

ETUDE EXPERIMENTALE ET TRAITEMENT
DES BRULURES CUTANÉES CHEZ LE RAT
PAR L'ACIDE FLUORHYDRIQUE

Soutenue le 29 Octobre 1974

Jury : M. A. QUEVAUVILLER

Président

M. R. TRUHAUT

M. P. BOURRINET

} Examinateurs

THESE

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
DE L'UNIVERSITE RENE DESCARTES
DE PARIS

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

(Mention Pharmacie)

par

M^{me} Lan VU NGOC HUYEN

ETUDE EXPERIMENTALE ET TRAITEMENT
DES BRULURES CUTANEEES CHEZ LE RAT
PAR L'ACIDE FLUORHYDRIQUE

Soutenue le 29 Octobre 1974

Jury : M. A. QUEVAUVILLER

Président

M. R. TRUHAUT

M. P. BOURRINET

} Examinateurs



A Mon Mari,

A Ma Mère,

A Mes Enfants,

A Ma Famille, à Mes Amis

A Monsieur le Professeur André QUEVAUVILLER

Professeur d'Hygiène et d'Education Sanitaire
à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques de Paris-Luxembourg

Doyen Honoraire de la Faculté de Pharmacie

Inspecteur Général des Etablissements Classés

Qui nous a donné le sujet de cette Thèse,
nous a constamment guidée et a bien voulu
présider notre Jury,

Gage de profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur René TRUHAUT

Professeur de Toxicologie et Hygiène Industrielle
à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques de Paris-Luxembourg

Directeur de l'U.E.R. "Mécanismes d'Action des
Médicaments et des toxiques" de l'Université
René Descartes de Paris

Membre de l'Académie des Sciences et de
l'Académie Nationale de Médecine

A Monsieur le Professeur Patrick BOURRINET

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Paris-Chatenay-Malabry

Inspecteur des Etablissements Classés

Qui ont bien voulu accepter de juger ce
travail,

Avec l'expression de toute notre recon-
naissance.

A Monsieur le Professeur C. BURG

Directeur de l'Institut National pour la Santé et
la Recherche Médicale

Qui nous a constamment renouvelé sa
confiance.

INTRODUCTION

L'acide fluorhydrique est un acide extrêmement dangereux. Son emploi pose de nombreux problèmes aux travailleurs et aux médecins du travail. Son utilisation naguère restreinte, puisqu'il s'agissait surtout de l'employer dans la gravure ou le dépolissage du verre, devient de plus en plus fréquente en raison de ses emplois dans les industries radio-électrique et nucléaire et les accidents graves, voire mortels, causés par son contact font l'intérêt de son étude expérimentale chez l'animal.

Les traitements des lésions par l'acide fluorhydrique sont contradictoires parce que nous ne connaissons pas encore leur mécanisme. C'est pourquoi nous nous sommes proposée dans ce travail d'étudier expérimentalement les effets de cet acide sur la peau de différents animaux de laboratoire, en partant des hypothèses suivantes : n'y a-t-il pas extension de la brûlure depuis sa formation jusqu'à sa guérison? La nécrose invisible macroscopiquement dans les premières heures existe-t-elle néanmoins dans l'intimité des tissus ? Y est-elle identifiable d'emblée ? Par ailleurs cette nécrose histologique tendra-t-elle à s'étendre tant qu'il reste des

molécules d'acide fluorhydrique non dissociées en circulation comme le pensent VON REINER DREHER et WEIDNER (25). Il serait alors évident qu'il y a le plus grand intérêt, conformément aux idées des chirurgiens allemands à exciser précocement les tissus nécrosés pour limiter l'extension des lésions, compte tenu des difficultés certaines d'appréciation macroscopique de leurs limites. Dans ce cas, la couverture précoce des parties excisées par plastie ou greffe, assure-t-elle une meilleure réparation que les interventions plus tardives?

Dans notre étude il nous fallait tout d'abord définir les caractères de l'acide fluorhydrique, ses emplois, les dangers qu'il provoque en raison de sa toxicité ; puis après une revue rapide de la structure de la peau et des différents aspects du phénomène de cicatrisation, préciser nos méthodes expérimentales ainsi que le mode d'appréciation des résultats. La brûlure par l'acide fluorhydrique elle-même sera étudiée chez le Rat dans un chapitre suivant. Enfin, nous examinerons comparativement les différents procédés thérapeutiques proposés jusqu'à ce jour et nous terminerons par la discussion générale et la conclusion.

Avant d'exposer les techniques et les résultats obtenus dans ce travail, nous tenons à remercier Monsieur le Doyen Honoraire André QUEVAUVILLER qui nous a accueillie dans son laboratoire, nous a fait profiter de ses conseils et nous a permis de réaliser ce travail.

Monsieur le Professeur René TRUHAUT, Membre de l'Institut, qui a suivi nos travaux avec bienveillance et accepté de les juger.

Monsieur le Professeur Patrick BOURRINET dont l'amicale compréhension nous fait bénéficier de son indulgence pour argumenter ce travail.

Nous n'aurions garde d'oublier tous ceux et celles qui nous ont aidée et en premier lieu, notre mari le Docteur VU NGOC HUYEN sans la collaboration duquel nous n'aurions pu interpréter les nombreuses préparations histologiques que nous avons soumises à sa grande compétence en anatomo-pathologie.

Mademoiselle Ginette SARRAZIN, Maître-Assistant à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris-Châtenay-Malabry qui nous a appris à travailler au laboratoire.

A Madame Danièle PERTCHOUK à laquelle nous devons la présentation matérielle de notre ouvrage.

A nos camarades du laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Pharmacie et du Centre de Recherches des Laboratoires JOULLIE.

Enfin, c'est grâce à l'INSERM que nous avons pu participer aux recherches du laboratoire.

A tous et à toutes vont nos sentiments d'affection et de gratitude.

C H A P I T R E I

L'ACIDE FLUORHYDRIQUE ET SES DANGERS

1) Propriétés physiques et chimiques de l'acide fluorhydrique

a) Préparation

L'acide fluorhydrique ou fluorure d'hydrogène H_2F_2 résulte de l'action du fluor sur l'eau, ou de l'acide sulfurique sur le fluorure de calcium.

b) Propriétés physiques

L'acide fluorhydrique se présente sous forme d'un liquide volatil mobile, incolore, d'odeur très irritante. Très soluble dans l'eau, il fume à l'air à partir des concentrations en acide fluorhydrique supérieures à 48 %.

On trouve dans le commerce de l'acide fluorhydrique anhydre de très grande pureté et des solutions aqueuses à diverses concentrations.

c) Propriétés chimiques

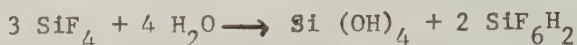
L'acide fluorhydrique est un corps stable, à pouvoir réactif relativement élevé. Il présente une grande aptitude à la polymérisation.

Le produit anhydre réagit vivement avec l'eau ; en présence d'humidité, les vapeurs d'acide fluorhydrique produisent d'abondantes fumées blanches.

La réaction caractéristique qui distingue cet acide des autres acides est son pouvoir dissolvant vis-à-vis de la silice. Il se forme de l'eau et du fluorure de silicium :



Au contact de l'eau, le fluorure de silicium se décompose en silice hydratée et acide hydrofluosilicique qui est un composé extrêmement nocif :



Les silicates et en particulier le verre sont attaqués comme la silice.

A la température ordinaire, l'acier, le nickel, l'aluminium et le cuivre ne sont pas attaqués par l'acide fluorhydrique anhydre. Les solutions aqueuses, par contre, attaquent la plupart des métaux à l'exception du platine, du mercure, de l'or et de l'argent. Avec tous les autres métaux, il y a formation d'hydrogène et de fluorures métalliques. La réaction est violente avec les métaux alcalins et alcalino-terreux. Les halogénures alcalins et alcalino-terreux réagissent avec l'acide fluorhydrique en donnant un fluorure et l'acide halogéné correspondant.

En ce qui concerne les matières plastiques, les résines fluorées (polytétrafluoréthylène et polytrifluorométhylène) résistent bien à l'action de l'acide sous toutes ses formes. Le polyéthylène et le polystyrène résistent seulement aux solutions aqueuses diluées.

L'acide fluorhydrique est un composé ininflammable et inexplosible. Toutefois, du fait de son action corrosive sur de nombreux métaux, action qui s'accompagne de dégagement d'hydrogène, il peut être la source d'incendies et d'explosions.

Le stockage de l'acide anhydre ainsi que des solutions contenant plus de 70 % d'acide fluorhydrique peut s'effectuer dans des récipients en acier. Pour des teneurs supérieures à 70 % les récipients utilisés sont généralement en bronze d'aluminium, en plomb ou en matériaux à base de résines synthétiques. Le verre est à proscrire dans tous les cas.

2) Utilisations-Emplois

L'acide fluorhydrique sert au décapage du fer, cuivre, laiton, au polissage des briques et des pierres en tant qu'agent nettoyant, au polissage du cristal, à la décomposition de la cellulose, à la galvanisation du cuivre, au dépolissage des tubes cathodiques (écrans de télévision), à la fabrication des tétra et hexafluorures d'uranium. (industrie nucléaire)

Les sels fluorés sont employés comme pesticides, agents inhibiteurs des fermentations indésirables dans la fabrication de la bière (44).

L'acide fluorhydrique est employé dans la chimie du pétrole, comme catalyseur dans la fabrication des matières de base pour détergents synthétiques et l'obtention des lubrifiants pour aviation (50). Il est à la base de nombreuses matières plastiques et des chloro ou bromo fluorométhane (fréons, flugènes etc...). Il entre dans la composition de quelques médicaments.

- Métabolisme

L'organisme retient et fixe une petite partie du fluor introduit par les voies habituelles (alimentation, inhalation). Cette rétention s'effectue au niveau des os et des dents. En cas d'inhalations massives ou prolongées, le fluor se dépose dans les os au même titre que le calcium et le phosphore, modifiant la structure du squelette et donnant lieu à une intoxication chronique : la fluorose.

3) Toxicité : Dangers et accidents

L'acide fluorhydrique est un produit dangereux. La concentration maximale tolérée selon les hygiénistes américains

(9 - 24) est de 3 ppm, soit 2 mg/m³. Il peut être à l'origine de lésions locales, d'intoxications aiguës et d'intoxications chroniques.

L'acide fluorhydrique même dilué exerce une action corrosive sur la peau et les muqueuses. Cette action peut se manifester de deux manières : soit par contact direct, soit par inhalation des vapeurs.

Les vapeurs anhydres sont incolores, mais au contact de l'air humide elles forment un brouillard qui est facilement repéré. L'inhalation des vapeurs d'acide fluorhydrique même à faible concentration irrite les voies respiratoires, et provoque l'inflammation et l'ulcération des muqueuses. Les phénomènes respiratoires peuvent se traduire par de la bronchite, de la dyspnée et de l'asthme. Les yeux sont très sensibles aux vapeurs d'acide fluorhydrique : larmolement et conjonctivite.

Les intoxications chroniques dépendent de la susceptibilité individuelle. Il peut même y avoir chez certains un phénomène d'accoutumance. L'élimination du toxique commence à se manifester lorsque l'accumulation a atteint un certain taux. On peut alors le mettre en évidence dans les urines (11).

De toutes façons, pour prévenir toute intoxication chronique qui se manifeste surtout par des lésions osseuses et dentaires, le médecin du travail devra surveiller la dentition, la calcification des os et demander régulièrement des dosages de fluorures dans les urines.

4) Identification - Détection de l'acide fluorhydrique

- Méthodes de détection dans l'air

L'air à analyser est capté par barbotage dans une solution alcaline. Pour le dosage proprement dit plusieurs méthodes sont utilisables.

. Méthode volumétrique de FABRE, TRUHAUT et BERNUCHON (66)

Précipitation de l'ion fluor par le nitrate de thorium avec comme indicateur de fin de réaction le S.P.A.D.N.S. (produit de copulation du sel de diazonium de l'acide p. sulfanilique avec le sel de l'acide chromotrope) qui vire du rouge au violet sous l'influence des traces de thorium.

. Méthode colorimétrique

Un papier imprégné d'une solution d'oxychlorure de zirconium et d'alizarine sulfonate de sodium humidifié par l'acide acétique vire du pourpre au jaune lorsqu'il est suspendu au-dessus d'une solution d'acide fluorhydrique.

5) Classification des brûlures cutanées chez l'Homme

Le danger le plus courant dans l'utilisation de l'acide fluorhydrique et qui nous intéresse ici, c'est l'action caustique de ce produit sur la peau et les tissus : les brûlures cutanées.

L'acide fluorhydrique agit sur les cellules par son action acide, corrosive, par son action sur l'eau, qui provoque dans les cellules des altérations irréversibles, par l'effet toxique du fluor, par son pouvoir perturbateur du système calcique des tissus.

Les brûlures sont différentes suivant le degré de concentration de l'acide. L'Institut National de la Santé a classé ces brûlures chez l'Homme de la façon suivante :

Concentration	Brûlure
0 à 20 % d'acide fluorhydrique	Manifestation de la douleur (picotement) puis érythème au plus tard 24 heures après contact.
20 à 50 % d'acide fluorhydrique	La brûlure devient apparente 1 à 8 heures après contact. Un simple érythème qui fait place à une zone blanc grisâtre et aboutit à des phlyctènes après plusieurs heures. La douleur peu intense au début devient cuisante. On peut dire que ce sont des brûlures " retardées ".
50 % d'acide fluorhydrique	La brûlure est ressentie immédiatement très vive, résistante aux calmants même à la morphine. La destruction tissulaire est rapidement visible : tissu sphacélé entouré d'une large zone inflammatoire. Si l'on n'intervient pas dès le début, la nécrose progresse en profondeur et les douleurs ne s'atténuent pas. Après quelques jours ou même quelques heures, la blessure devient du ressort de la chirurgie.

On trouve de nombreux exemples dans la littérature médicale. Et précisément l'accident récent survenu avec l'acide fluorhydrique à 40 % à un apprenti prothésiste de 17 ans qui avait nécessité l'ablation de trois doigts, nous a amenée à une étude expérimentale de la brûlure faisant l'objet de tout notre travail présenté ici.

Outre la concentration de l'acide fluorhydrique, d'autres facteurs peuvent intervenir dans l'évolution de la brûlure :

- volume du caustique,
- mode d'application : directement ou indirectement sur la peau,
- étendue et degré de la brûlure compatible avec un bon état physiologique.

Ces constatations cliniques nous amènent à étudier l'étiologie des lésions tissulaires. Pour certains auteurs allemands il faut prendre en considération les propriétés physico-chimiques de l'acide fluorhydrique.

DREHER et WEIDNER (26) dans l'étude de la brûlure par l'acide fluorhydrique et son traitement pensent que tout le mal vient de la constitution de l'acide fluorhydrique. Bien que l'acide fluorhydrique soit l'un des plus forts caustiques, il est, du point de vue chimique, un acide assez faible étant donné qu'il est peu dissocié. En injectant par voie sous-cutanée des solutions tests dont la composition chimique était calculée conformément à un degré de dissociation d'un acide fluorhydrique à 1,061 mol, les auteurs ont tenté de délimiter par exclusion le mode d'action de l'acide non dissocié de celui de ses produits de dissociation. Le schéma suivant explique l'effet nuisible de l'acide fluorhydrique pour les tissus :



ce qui veut dire que l'effet toxique pour les tissus de

l'acide fluorhydrique injecté par voie sous-cutanée (W_{HF}) se compose de l'effet nuisible des différents éléments dissociés tels que les ions hydrogène (W_{H+}), les ions fluor ($W_{F^{2-}}$) et les molécules non dissociées de HF. Mais le résultat histologique final montre que la nécrose cutanée est essentiellement la conséquence des molécules non dissociées de l'acide fluorhydrique.

L'action de l'acide fluorhydrique dure tant qu'il y a encore de l'acide fluorhydrique non dissocié et que sa dissociation est faible même à grande dilution, ce qui le différencie des autres acides halogénés. WEIDNER et DREHER expliquent que si l'acide fluorhydrique provoque une brûlure en surface et en profondeur c'est pour les deux raisons suivantes :

A partir du dépôt déjà toxique pour les tissus de l'acide fluorhydrique, il se forme des produits dissociés en solution. Tandis que les ions hydrogène perturbent l'isotonie et l'isoionie, les ions fluor perturbent essentiellement les processus enzymatiques, en particulier le métabolisme des hydrates de carbone. Tout traitement pour ces auteurs s'avère inefficace si on ne réussit pas à inactiver totalement le dépôt de l'acide fluorhydrique.

Nous abordons ici le problème très controversé des traitements des brûlures cutanées par l'acide fluorhydrique. Les chirurgiens préconisent l'excision et la greffe tandis que d'autres adoptent les médications traditionnelles d'un traitement de surface (lavage et onction) suivi d'une thérapeutique de neutralisation en profondeur par le gluconate de calcium en injection. Nous donnerons notre point de vue dans la discussion générale après les résultats macroscopiques et histologiques sur l'ensemble de ces derniers traitements.

C H A P I T R E I I

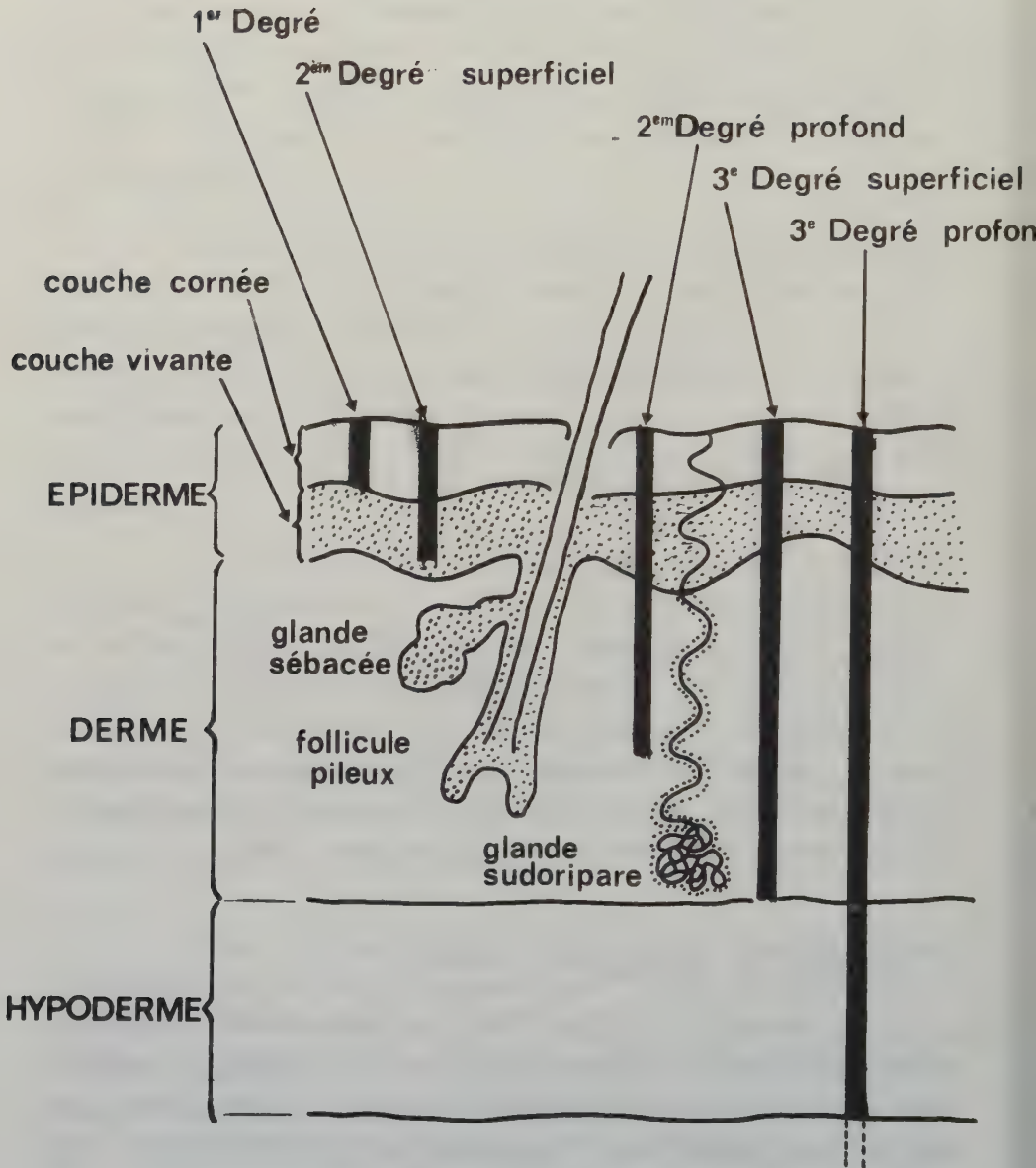
LA PEAU ET LA CICATRISATION DES PLAIES

Avant d'envisager l'action cutanée de l'acide fluorhydrique il nous paraît nécessaire de rappeler sommairement ici la description histologique de la peau (49).

1) Structure de la peau (voir schéma)

La peau en tant qu'organe et non considérée comme simple emballage de l'organisme a un rôle essentiel, surtout dans le cas présent où nous étudions les brûlures, leurs risques et leur réparation. Elle intervient de trois façons dans leur pronostic vital et fonctionnel :

a) Par la topographie de l'atteinte cutanée : mains, visage, orifices naturels,



STRUCTURE DE LA PEAU

b) Par la surface cutanée atteinte (% par rapport à la surface cutanée totale) du fait de l'importance de la déperdition liquidienne (choc hypovolémique),

c) Par la profondeur de l'atteinte cutanée (de la superficie vers la profondeur : 1^{er}, 2e et 3e degré dans les possibilités de réparation, c'est-à-dire de régénération de l'épiderme :

- directement à partir des cellules du stratum germinatum (dans les 1^{er} et 2e degré) sous-jacent ;

- à partir des cellules malpighiennes intradermiques des annexes (follicules pileux, glandes sébacées, glandes sudoripares (cicatrisation centrifuge (2e degré profond) ;

- à partir des cellules du stratum germinativum des zones adjacentes respectées (cicatrisation centripète, lente et incertaine (2e et 3e degré).

2) Cicatrisation d'une plaie cutanée

Dans le type de brûlure par l'acide fluorhydrique les lésions observées sont très profondes, elles intéressent l'épiderme et le derme sur toute leur épaisseur et atteignent en général le muscle peaucier sous-cutané. Le processus de réparation, identique dans toute plaie cutanée, intéresse deux types de tissu, le tissu épithélial et le tissu conjonctif avec les troncs vasculonerveux.

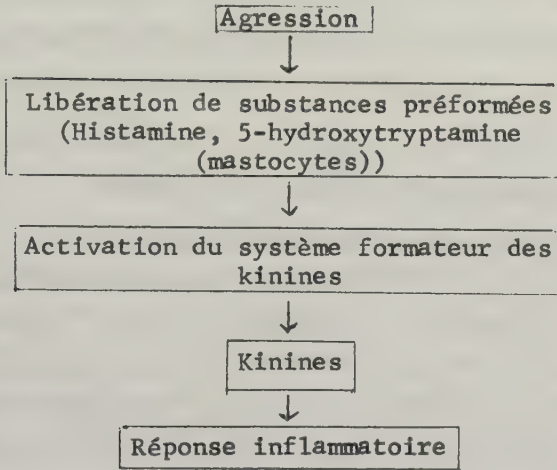
a) Réparation conjonctive

La réparation du tissu conjonctif se déroule en trois phases :

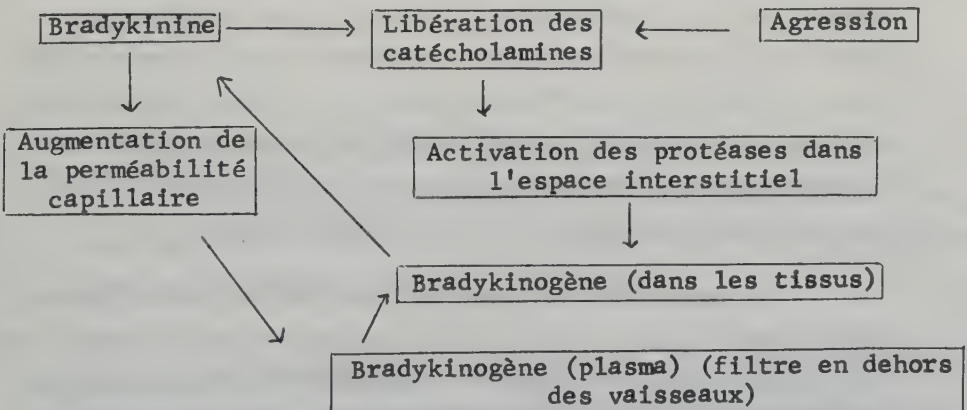
α) Une phase exsudative et destructive qui intervient très tôt et très rapidement dans les 24 heures. Les capillaires sanguins se dilatent livrant passage à l'eau et aux molécules plus volumineuses comme les protéines plasmatiques. La présence de ces substances dans l'espace extra-cellulaire augmente la pression osmotique à ce niveau. De ce fait les liquides en provenance des vaisseaux sanguins s'accumulent dans le tissu interstitiel et par conséquent l'oedème se forme. De leur côté les polynucléaires passent du sang dans le tissu conjonctif oedémateux. Ce sont là des phénomènes fondamentaux d'une réaction inflammatoire. Cette phase inflammatoire commence très tôt. Les polynucléaires macrophages augmentent dans les heures qui suivent, les débris cellulaires fragmentés dans le fond de la plaie sont rapidement phagocytés.

Si la réponse inflammatoire à l'agression est un processus évident qui n'a jamais été discuté, par contre ses mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. Les récents travaux tendent à prouver que ce sont les médiateurs chimiques qui sont responsables de la réaction inflammatoire observée.

D'après LEWIS (40) la lésion déclenche une chaîne de réactions. Il y a d'abord libération à partir de certaines cellules (surtout des mastocytes) de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine. Ces dernières activent ensuite le mécanisme de la formation des kinines dans les liquides tissulaires. Ce sont les kinines qui vont produire les signes caractéristiques de l'inflammation :



D'autres auteurs tels que ROCHA E S'ILVA (55) pensent que l'histamine et la bradykinine libèrent les catécholamines des surrénales qui à leur tour déclenchent un processus qui peut conduire à la libération de la bradykinine.



FLANDRE et collaborateurs (29) ayant pu mettre en évidence par des réactions histochimiques la présence de ces substances prouvent que les deux explications sont valables et se complètent.

Après cette phase précoce de l'inflammation oedémateuse nous assistons à une phase de production du tissu conjonctif cicatriciel. La zone lésée évolue vers la formation d'une escarre qui recouvre la totalité de sa surface. A la périphérie les phénomènes de libération sont remplacés par une phase de multiplication cellulaire qui conduit à la formation d'un tissu de réparation dont le développement est très rapide. Au phénomène de "migration" des cellules succède celui de la prolifération.

β) Phase proliférative

Cette phase est caractérisée d'abord par la multiplication des cellules réticulo-histiocytaires qui envahissent toute la zone périlésionnelle, avec dans un second temps l'apparition des fibroblastes. C'est un tissu entièrement nouveau très vascularisé qui se développe sous la zone escarrifiée, à partir du fond et des bords de la plaie appelé encore tissu de granulation. Il comble la surface détruite et l'élimination des zones nécrotiques se fait progressivement, ce qui provoque la chute de la zone escarrifiée.

L'importance du tissu de granulation formé dépend essentiellement de la nature et de la gravité de la plaie. Ce tissu de granulation formé par l'ensemble des formations de néocapillaires coiffés de fibroblastes s'accroît rapidement pour former des bourgeons turgescents dits bourgeons charnus

de régénération. Le rôle des fibroblastes est essentiel dans l'édification de ces bourgeons. Ils contribuent à la formation des fibres du collagène qui commencent à s'individualiser dans le fond de la plaie vers le 5e jour (DUNPHY (27)).

γ) Phase de formation et maturation de la cicatrice

Histologiquement les fibres du collagène sont déposées sans ordre et la population de fibroblastes est encore notable. Quand l'épiderme a recouvert tout le tissu de granulation la cicatrice est formée. Elle est constituée par un tissu fibreux jeune recouvert d'un épithélium mince. Ce tissu richement vascularisé est de teinte rouge (POLICARD et COLLET (48)).

Puis la cicatrice "mûrit". Les fibres du collagène s'accroissent, s'épaississent. Les capillaires régressent et la cicatrice blanchit de plus en plus. La texture du tissu cicatriciel fibreux se modifie anatomiquement et fonctionnellement. Elle peut demander des mois et des années. Des éléments nerveux apparaissent ensuite et la cicatrice devient sensible.

b) La réparation épithéliale

Le tissu épithélial demeure sain dans la région périlésionnelle de la plaie, va s'accroître et tenter de recouvrir la surface conjonctive dénudée.

L'épiderme avançant des berges vers le centre de la plaie apparaît sous la forme d'une bordure blanc-bleuâtre. Les cellules limitrophes de la blessure acquièrent une coloration et une morphologie particulières. On a remarqué que dès l'instant où le tissu de bourgeonnement est recouvert par une assise

épithéliale, il cesse de croître et les capillaires s'arrêtent de pousser. Cependant si l'épiderme arrive à inhiber la croissance du tissu de bourgeonnement, il est incapable d'empêcher son évolution vers la fibrose et il est possible au contraire qu'il accélère et intensifie ce processus (BILLINGHAM et REYNOLD (6)). C'est pourquoi l'aspect final d'une cicatrisation est toujours une étonnante surprise car il est la résultante de deux processus de réparation tissulaire : conjonctive et épithéliale.

C H A P I T R E I I I

METHODES D'ETUDE

Notre premier souci était d'obtenir des lésions reproductibles avec un protocole simple se rapprochant le plus possible des conditions de brûlures observées chez l'Homme.

1) Choix de l'animal

Après avoir effectué quelques essais chez le Cobaye qui ne nous ont pas donné des résultats exactement reproductibles (51), nous avons utilisé des rats mâles blancs, de race Wistar EOPS⁺ d'un poids moyen de 220 g, de même provenance, et arrivés au laboratoire le même jour.

Notons que de nombreux auteurs ont déjà utilisé d'autres animaux tels que les grenouilles, souris, hamsters, lapins, chats, chiens, chèvres, porcs et singes, mais le Rat

⁺ EOPS (exempt d'organismes pathogènes spécifiques)

reste l'animal de choix pour des études comparatives en raison de l'homogénéité de ses origines génétiques et de son élevage. Le Porc a une structure épidermique proche de celle de l'Homme (KLAVIS (37)) mais nos conditions de travail ne nous permettaient pas d'envisager un tel essai.

Il est important pour une étude comparative d'utiliser toujours des animaux de même sexe car selon ZWINGELSTEIN et coll. (71) en 1964, il existe des changements dans la composition ionique des divers tissus en fonction du sexe chez le Rat soumis à une agression. COMTE et collaborateurs (14) d'autre part ont noté une résistance plus grande de la femelle. En ce qui nous concerne nous avons constaté que la peau de la femelle est plus fine, recouverte d'une couche de sébum plus mince. En outre, pour éviter les perturbations éventuelles du cycle nycthéméral le contact avec l'acide fluorhydrique doit avoir lieu toujours au même moment de la journée. BARON (4) rapporte que le cycle nycthéméral joue aussi un rôle dans le déroulement de la cicatrisation. Si la brûlure a été faite le jour, la cicatrisation est meilleure que celle effectuée pendant la nuit.

Choix de l'anesthésie

La technique la plus courante semble être de prime abord l'éthérisation, mais le risque de voir l'animal bouger en cours d'expérience et de projeter l'acide fluorhydrique en faisait écarter l'emploi.

L'anesthésique classique du Rat, après l'éther, est le pentobarbital en injection intrapéritonéale à raison de 60 mg/Kg. Nous ne pensons pas avoir là une anesthésie idéale

mais c'est du moins la plus pratique et de durée contrôlable.

2) Essais préliminaires avec différentes techniques

Avant de décrire la technique que nous avons adoptée définitivement, nous faisons ici un bref rappel de celles que nous avons expérimentées.

a) Après anesthésie au nembutal à 60 mg/Kg avec une solution à 6 %, l'animal est maintenu en décubitus abdominal sur une planche de bois par une bande plastique adhésive de grande largeur qui laisse à découvert de chaque côté, à 1 cm de la colonne vertébrale, une surface cutanée de 0,5 cm de diamètre préalablement rasée.

Le contact de l'acide fluorhydrique se fait pendant 5 minutes à l'aide de rondelles de papier filtre de 0,5 cm de diamètre imbibées d'acide. Sur 14 rats ainsi traités (c'est-à-dire 28 plaies) nous avons observé immédiatement après contact des brûlures dont le diamètre est variable :

- 6 de même diamètre (0,5 cm)
- 12 de diamètre irrégulier ($> 0,5$ cm)
- 10 ne présentent que des petits points blanchâtres

Des lésions aussi diverses malgré des conditions de travail analogues nous empêchent de juger de l'efficacité du traitement.

b) Pour pallier ce manque de reproductibilité nous avons essayé une autre méthode à l'aide de tubes plastiques sans fond de 0,5 cm de diamètre appliqués directement contre la peau de l'animal préalablement rasée. De chaque côté de la colonne dorsale nous introduisons trois gouttes d'acide

fluorhydrique dans chaque tube mettant en contact direct l'acide avec la peau.

Sur 38 rats ainsi traités nous avons obtenu 76 lésions de même diamètre ; cependant, 48 heures après le contact, à la périphérie de la lésion, là où nous avons dû exercer une pression plus grande pour avoir une bonne étanchéité, les altérations tissulaires sont beaucoup plus marquées en particulier près de la paroi des tubes.

Les résultats obtenus avec des rondelles de feutrine ou des rondelles plastiques ne sont pas plus satisfaisants que ceux obtenus avec le papier filtre.

Devant cette irrégularité des lésions nous avons incriminé le mode de préparation de la peau. Les essais avec le rasoir électrique, les crèmes dépilatoires, le nettoyage avec les détergents ou savon ne nous ont pas donné une meilleure reproductibilité lésionnelle.

3) Description de la technique définitivement adoptée

Après toutes ces recherches préliminaires nous avons adopté la technique suivante. Nous utilisons des rats de même souche E.O.P.S. et anesthésiés dans les mêmes conditions.

a) Préparation de la peau

- Après une première tonte électrique, la peau est soigneusement débarrassée du reste des poils à l'aide d'un rasoir mécanique ; ce mode de rasage est préférable à une épilation, qui d'après WEPIERRE (69) dans son étude sur l'absorption percutanée, montre que lorsque le poil est arraché les glandes sébacées deviennent une zone de faible résistance à la pénétration, puisqu'il n'y a que le sébum qui est interposé

entre le milieu extérieur et les assises germinatives de la glande. L'acide fluorhydrique trouverait alors par là une voie de pénétration de prédilection et fausserait nos conditions de brûlure qui doivent se rapprocher le plus de celles des accidents humains.

- L'emplacement de la brûlure doit être bien défini chez l'animal car l'importance de la lésion, le délai de cicatrisation dépendent de la zone atteinte. C'est ainsi que la peau abdominale plus fine que celle de la région dorsale est plus sensible à la brûlure. Cependant elle présente l'inconvénient d'être en contact fréquent avec la litière.

Dans ses travaux BARON (4) a comparé une plaie faite sur le dos de l'animal et une sur la face ventrale. Au bout de 6 jours le fragment dorsal est en meilleur état que le fragment ventral. L'effet de la pesanteur par des phénomènes de distension cutanée constitue une condition aggravante en favorisant la nécrose. C'est pour toutes ces raisons que nous avons choisi la région dorsale qui en plus nous paraît la plus pratique pour l'examen macroscopique.

Cette région médio-dorsale des deux côtés de la colonne vertébrale (à 1 cm de celle-ci) est alors nettoyée à l'éther et réhydratée avec un tampon imbibé d'eau. Pour dégraisser la peau nous avons préféré l'éther au savon ou à tout autre dégraissant : eau chaude, soluté physiologique tiédi, eau et savon, détergent...

Le savon selon certains auteurs, (SCHARIZER et IVERSON (57)) pourrait avoir sur la peau un effet neutralisant vis-à-vis de l'acide. Aussi préconisent-ils un lavage avec une

solution de soude diluée pour traiter les brûlures aux acides. Nous avons pu d'ailleurs le vérifier sur deux séries de rats nettoyés les uns à l'éther, les autres au savon ; sur 44 lésions obtenues après lavage au savon 28 taches seulement présentent le même diamètre alors que l'éther donne 38 taches sur 44 de même diamètre sans infection périlésionnelle ; 3 à 5 % des animaux présentent des excoriations cutanées, des plaies irrégulières ou succombent à l'anesthésie ; ils sont alors éliminés.

- Le nettoyage à l'éther est fait 24 heures avant la brûlure pour éviter un dessèchement cutané éventuel. Le Rat ainsi préparé est prêt le lendemain à recevoir l'acide. Pour cela il est de nouveau anesthésié et nous faisons tomber de chaque côté de la colonne vertébrale à l'aide d'un compte-gouttes calibré deux gouttes d'acide fluorhydrique (0,03 cm³/goutte). Après deux minutes l'excès d'acide fluorhydrique est retiré à l'aide d'un compte-gouttes et absorbé avec du papier filtre. Nous obtenons ainsi des cercles sans bavure de 0,8 cm de diamètre environ qui s'apparentent à un contact de l'acide fluorhydrique sur la peau humaine en cas d'accident puisqu'il n'y a ni pression, ni élément intercalaire pouvant intervenir. C'est avec la quantité de deux gouttes d'acide fluorhydrique à 40 % et pendant deux minutes que nous avons obtenu une plus grande homogénéité. Une dose inférieure avec une concentration plus faible dans un temps plus bref donne des lésions irrégulières ne permettant pas une appréciation comparative valable.

b) Mode de traitement : lavage - onction - infiltration

Nous décrivons succinctement ici le mode de lavage utilisé comme une méthode de traitement. Il sera développé plus amplement dans le chapitre V.

Nous utilisons pour le lavage un vase de Mariotte situé à 20 cm de hauteur qui permet d'avoir un écoulement à pression constante. Celui-ci est réglé de façon à obtenir un débit de un litre par minute ou par 30 minutes selon les lots d'animaux traités. Ce mode de lavage évite l'irritation du jet de pissette sur une peau déjà lésée par l'acide.

Le lavage peut être suivi d'un second traitement qui est soit une onction d'une pommade cicatrisante, soit des infiltrations par voie sous-cutanée ou hypodermique dans la plaie et autour de la plaie avec une solution de gluconate de calcium ou tout autre solution à action neutralisante, cicatrisante ou antiinflammatoire (hydrocortisone).

L'efficacité d'une solution traitante est toujours comparée à l'eau. D'un côté la lésion est lavée par un jet d'eau et de l'autre par la solution traitante. Pour éviter les erreurs pouvant venir de la sensibilité cutanée différente de part et d'autre de la colonne dorsale, nous effectuons un essai croisé en permutant les solutions.

4) Répartition des animaux

Nos expériences comprennent trois groupes d'essais. Les animaux sont répartis de la façon suivante :

1^{er} groupe : Etude de la brûlure par l'acide fluorhydrique sans lavage

Cet essai comporte 8 lots de 2 rats permettant d'étudier l'évolution de la plaie à différents stades : à 1 h, 5 h, 24 h, 48 h, 5 J., 10 J., 14 J., 28 J.

2e groupe : Traitement avec un litre de liquide pendant une minute

Les brûlures sont traitées par un lavage d'un litre de solution pendant une minute. 12 animaux sont répartis en 4 lots de 3 correspondant aux temps les plus caractéristiques : 1 h, 5 J., 14 J., 28 J. :

2 rats traités.

1 rat témoin avec l'acide fluorhydrique sans lavage

3e groupe : Traitement avec un litre de liquide pendant 30 minutes

Ce groupe est destiné à l'étude des brûlures lavées avec un litre de solution pendant 30 minutes.

La répartition des animaux est identique au groupe précédent. Pour cet essai nous utilisons trois lots de trois animaux correspondant aux trois temps qui nous intéressent : 1 h, 5 J., 28 J.

Après quelques essais préliminaires nous avons constaté que pour avoir une homogénéité des lésions, il est important d'effectuer les brûlures le même jour sur l'ensemble des animaux du même groupe. Les conditions de lavage à raison d'une demi-heure par brûlure ne nous permettent pas de traiter plus de 12 animaux par jour, soit 24 plaies. Il s'en suit que pour les mesures planimétriques des lésions les plus intéressantes, au bout de une heure et cinq jours, nous

avons la possibilité de les effectuer sur un nombre d'animaux suffisant pour permettre une analyse statistique soit :

- 6 rats à 1 heure avec 12 plaies
- 4 rats à 5 jours avec 8 plaies

Le calcul statistique (test de Student (P)) est établi sur cette base dans chaque essai.

5) Mode d'appréciation des résultats

a) Macroscopie

α) Photomacroscopie

Pour déterminer les étapes les plus caractéristiques dans l'évolution des brûlures en vue de l'étude des différents traitements, nous avons dans plusieurs séries préliminaires observé et photographié les lésions aux temps suivants : 1 h, 5 h, 24 h, 5 J., 10 J., 14 J., 21 J., 28 J.

Les lésions ont été photographiées à l'aide d'un appareil Nikon F muni d'un objectif micro-nikor de 55 cm de focale et d'une bague allongée M_2 . Le film employé est du Kodachrom II professionnel lumière artificielle. L'éclairage était fourni par deux lampes couplées de 250 W situées de part et d'autre du champ photographié, un peu latéralement de manière à donner du relief aux lésions. Tous les clichés ont été pris à la même distance pour pouvoir les comparer entre eux et suivre le temps d'évolution de la surface brûlée depuis le début de la lésion jusqu'à la cicatrisation.

β) Calcul des surfaces

Pour relever la surface brûlée nous avons décalqué le contour de la plaie puis reporté le tracé sur une feuille quadrillée millimétrée. Le nombre de carrés nous donnera la surface. Ce "relevé planimétrique" bien pratiqué donne des résultats très satisfaisants. Les mesures sont faites tous les trois jours pour l'élaboration du graphique.

L'inconvénient majeur réside dans l'existence de la croûte. La surface de la croûte ne correspond pas toujours à l'aire véritablement atteinte parce que la croûte recouvre une portion marginale épithélialisée de la plaie. Fallait-il l'enlever ou la laisser en place ? Nous avons dans nos essais ici adopté la solution intermédiaire. Nous avons réséqué avec précaution, avant les mesures, les parties périphériques de la croûte n'adhérant pas à la plaie en prenant soin de ne pas arracher celle-ci.

Une plaie est considérée comme cicatrisée quand sa surface est complètement recouverte par le tissu épithélial. Les valeurs obtenues sont calculées individuellement et dans chaque série d'animaux.

γ) Courbes

Un tableau est établi où sont reportées les valeurs successives de la surface de la plaie au cours de la cicatrisation de celle-ci, mesurée en général tous les 3 jours, puis 5 jours, puis toutes les semaines soit : 1^{er}, 3e, 5e, 10e, 15e, 21e, 28e jour.

Nous avons appelé J le jour de la brûlure et les différents jours successifs de la cicatrisation J_{+1} , J_{+2} Les moyennes des plaies du même groupe et au même jour sont

ensuite calculées. A partir de ces moyennes nous avons dessiné la courbe "surface moyenne des plaies/Jours de cicatrisation" dans laquelle les surfaces exprimées en mm² sont portées en ordonnées et les temps comptés en jours en abscisses.

Nous pouvons d'un simple coup d'oeil sur les graphiques affirmer l'activité d'un traitement employé par rapport à la courbe de l'acide fluorhydrique sans traitement et celle d'un lavage à l'eau seule.

b) Histologie

En vue d'une étude histologique nous avons également effectué des prélèvements aux mêmes temps que ceux choisis pour l'examen macrophotographique.

Les fragments prélevés intéressent la zone brûlée et la partie avoisinante apparemment saine. La fixation est réalisée dans le liquide de Bouin aqueux. L'inclusion dans la paraffine se fait après deux passages successifs dans l'acétate d'amyle afin d'attendrir les peaux et faciliter ainsi la coupe microtomique.

Pour l'examen morphologique d'ensemble nous avons pratiqué d'une façon systématique sur toutes les coupes une coloration classique au trioxy-hématine-ferrique-phloxine-safran. C'est une coloration trichromique : à la double coloration nucléaire et cytoplasmique par l'hémalun et la phloxine s'ajoute une coloration du collagène du tissu conjonctif par le safran.

Nous avons d'autre part effectué une autre coloration, le trichrome de Masson associant à une coloration nucléaire une coloration cytoplasmique et une coloration "élective" du collagène par le bleu d'Aniline.

Nous avons utilisé les propriétés métachromatiques du bleu de toluidine pour mettre en évidence l'histamine et l'héparine dans les mastocytes.

Pour l'étude histologique comparative, nous avons dressé des tableaux synoptiques et examiné séparément l'épiderme, le derme et ses annexes, l'hypoderme, le muscle peaucier et son aponévrose. Dans chacune de ces couches tissulaires nous avons essayé d'évaluer :

- d'une part l'inflammation par le degré d'oedème, de congestion, de suffusion hémorragique et d'infiltration leucocytaire,

- d'autre part l'altération cellulaire par la gravité des modifications cytoplasmiques éventuelles (homogénéisation, turgescence, vacuolisation, rétraction) et de l'atteinte nucléaire (la pycnose, la caryolyse), enfin par l'importance de la nécrose.

L'évolution de la lésion est appréciée selon le délai d'apparition et l'importance du bourgeon de régénération dit "bourgeon charnu", sa richesse en mastocytes, fibroblastes et fibrocytes.

La cicatrice est jugée suivant la nature de la fibrose et le pouvoir du recouvrement épithélial de la zone brûlée.

Plus particulièrement pour la période de 5 à 7 jours l'appréciation de la composition cellulaire du tissu de granulation, en ce qui concerne les variations quantitatives de la population cellulaire, est faite dans la zone centrale du foyer de réparation, en regard de la brûlure et à sa périphérie. L'observation porte sur les leucocytes, les lymphocytes, les monocytes, les histiocytes et les fibroblastes.

CHAPITRE IV

ETUDE DE LA BRÛLURE A L'ACIDE FLUORHYDRIQUE

CHEZ LE RAT

Avant de passer à l'étude des traitements nous étudions d'abord les altérations morphologiques consécutives à la brûlure expérimentale par l'acide fluorhydrique seul.

Le protocole expérimental est celui décrit dans le chapitre précédent. Nous rappelons que les animaux choisis sont des rats mâles Wistar E.O.P.S. de 220 g. La surface cutanée est préparée 24 heures avant la création de la brûlure dans la région dorsale de part et d'autre de la colonne vertébrale.

A) PROTOCOLE D'ESSAI

L'animal est maintenu en décubitus ventral, les pattes attachées et l'abdomen rembourré par un coussinet d'ouate-cellulosique afin de présenter une surface cutanée dorsale apte à maintenir en équilibre deux gouttes d'acide fluorhydrique à 40 % pendant deux minutes. Durant tout le temps de l'expérimentation l'animal est anesthésié par le pentobarbital. Au bout de deux minutes nous aspirons à l'aide d'un compte-gouttes plastique l'acide fluorhydrique déposé précédemment. Puis nous appliquons un morceau de papier filtre pour sécher toute trace de l'acide fluorhydrique liquide restant.

B) RESULTATS

1) Examen macroscopique de la brûlure à l'acide fluorhydrique seul

Immédiatement après le contact avec l'acide fluorhydrique la brûlure se présente comme une tache ronde à contour net de 50 mm² de surface moyenne environ. Au bout de 10 minu-

tes la peau à cet endroit devient grisâtre et tendue en même temps que se développe une aréole blanchâtre en bordure de la plaie. A 5 heures apparaît tout autour un bourrelet d'oedème limité à sa périphérie par une réaction hyperhémique sous forme de pétéchies, puis de purpuras plus ou moins violacés. L'ensemble de la lésion prend alors un aspect en cocarde ; sa surface est de l'ordre de 130 mm².

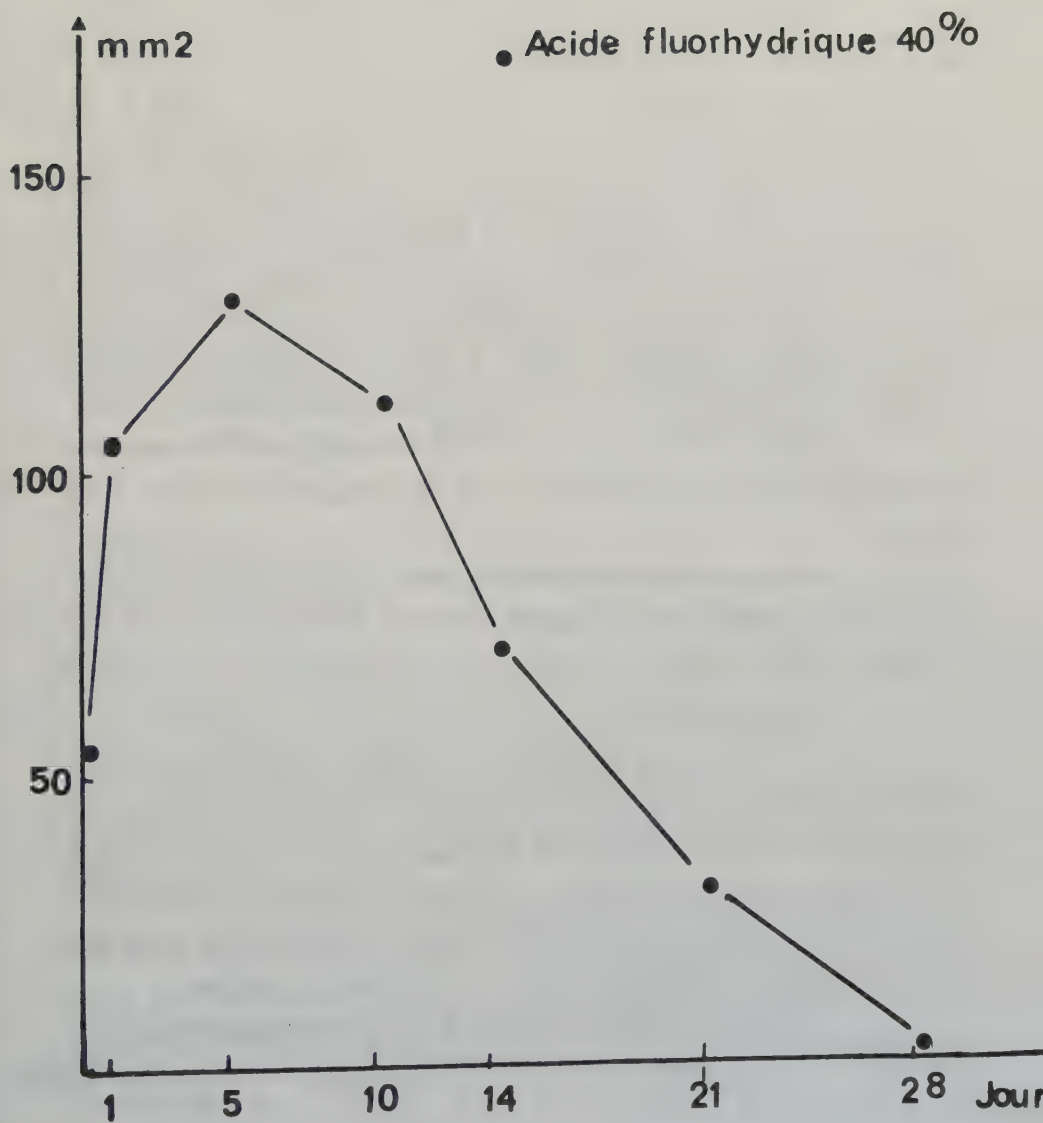
Dans les jours suivants la partie centrale se liquéfie, s'ulcère et se recouvre d'un exsudat jaunâtre. Une croûte brunâtre et dure se forme sur la totalité de la plaie accompagnée d'une tuméfaction qui dure généralement jusqu'au 5e jour. Son pourtour est souvent décollé et festonné. Les réactions vasculaires périphériques s'estompent progressivement. Dès ce moment l'évolution de la brûlure paraît arrêtée, la cicatrisation évolue sous cette couche protectrice et ne peut être observée que par des méthodes histologiques. Entre le 15e et le 17e jour l'escarre se rétracte. Quand celle-ci se détache, la plaie retrouve sa surface initiale ; elle prend alors un aspect bourgeonnant caractéristique de la régénération conjonctive. Elle se durcit au fur et à mesure et il se constitue ainsi une deuxième croûte. Sous cette dernière l'épithélisation progresse des bords de la brûlure vers son centre. La réparation est achevée au bout de quatre semaines laissant une cicatrice glabre de forme variable, ronde ou linéaire (tracé n° 1).

Comme l'ont déjà noté KLAVIS (37), DREHER et WEIDNER (26), les brûlures par l'acide fluorhydrique ne semblent pas perturber l'état général des animaux, mis à part un arrêt momentané de leur croissance durant les trois premiers jours.

2) Examen histologique

a) Plaie observée 1 heure après le contact avec l'acide fluorhydrique

TRACE N° 1



α) Lésion proprement dite

- L'épiderme subit une densification basophile du cytoplasme avec pycnose nucléaire. Les couches cornées superficielles kératinisées se détachent en lambeaux. Les assises malpighiennes s'aplatissent. On trouve chez certains animaux quelques zones d'abrasion mettant à nu le derme superficiel.

- Le Derme

Les faisceaux collagènes du derme superficiel deviennent turgescents, plus ou moins accolés les uns aux autres formant une masse homogène au sein de laquelle les noyaux s'atrophient. En profondeur, la structure est moins modifiée ; on constate seulement une dissociation des trousseaux dermiques qui sont légèrement gonflés. Les annexes pilosébacées présentent d'importantes altérations. Le poil lui-même, quand il n'a pas complètement disparu apparaît segmenté ou fendillé. La gaine pileuse qui fait suite à la basale épidermique subit la même densification basophile. Le follicule pileux se rétracte. Si les limites des glandes sébacées sont fréquemment rompues, les cellules glandulaires ne sont pas touchées à ce stade.

Dans le derme il semble que le processus inflammatoire est à peine ébauché, tout au plus peut-on noter un léger engorgement hématique.

- Hypoderme

C'est dans l'hypoderme que nous voyons apparaître de façon nette, les premiers signes de la phase inflammatoire exsudative qui se caractérise par une dissociation oedémateuse des faisceaux conjonctifs qui sont eux-mêmes turgescents. Cet oedème s'accompagne d'une dilatation vasculaire avec déjà de nombreuses thromboses, mais sans érythrodiapédèse.

Les structures propres à la couche hypodermique, c'est-à-dire la trame conjonctive, les amas d'adipocytes ainsi

que les formations pilaires ne sont plus reconnaissables. On trouve à la place un tissu largement vacuolisé.

- Le muscle peaucier

Les fibres musculaires qui se trouvent en regard de la zone en contact avec l'acide fluorhydrique sont le siège d'une véritable dégénérescence homogène et eosinophile. Les faisceaux se transforment en plages anhistes entourées d'un réseau conjonctif grêle. Les lumières vasculaires se dilatent et se gorgent d'hématies ; certains axes vasculaires sont engainés par un manchon de substance safranophile qui avec la coloration trichromique de Masson au bleu d'aniline apparaît comme un halo clair d'aspect délavé plus ou moins cotonneux. Cette altération correspond à une dégénérescence homogène des fibres collagènes périvasculaires ; les troncs nerveux peuvent également être intéressés par le même processus lésionnel en particulier quand ils se trouvent sur le trajet vasculaire.⁺

- Aponévrose des muscles de la paroi dorsale

L'enveloppe aponévrotique qui se trouve au-dessous du muscle peaucier et qui recouvre l'ensemble des muscles dorsaux est la zone où la réaction inflammatoire exsudative est la plus intense. Outre cette atteinte périvasculaire et péri-nerveuse qui est encore plus marquée ici, nous devons signaler un important oedème qui infiltre tous les tissus et pénètre en profondeur jusque dans les muscles dorsaux sous-jacents. Le phénomène est tel que nous voyons se former de grandes nappes liquidiennes qui noient tous les éléments cellulaires du tissu conjonctif.

La congestion est également importante et se manifeste par une dilatation avec engorgement hématique de l'ensemble des vaisseaux. C'est cette réaction exsudative en profondeur qui donne un aspect pseudo phlegmoneux à la lésion.

⁺ Voir photos

durant les premières heures. Dans certains cas on observe de véritables cavités closes remplies de liquide d'oedème.

β) Zone péri-lésionnelle

Au niveau de l'épiderme et du derme la réaction péri-lésionnelle est presque inexistante ; la structure histologique se modifie progressivement à partir des zones saines. On doit signaler une discrète congestion vasculaire sans infiltrat inflammatoire.

Au fur et à mesure que l'on pénètre en profondeur, la lésion est limitée à la périphérie par une barrière congestive et oedémateuse dans laquelle les fibres conjonctives dissociées forment un réseau lâche qui enserre entre ses mailles quelques rares éléments cellulaires de type lymphocytaire ou polynucléaire. Cet aspect s'observe de façon particulièrement nette dans la zone sous-aponévrotique.

b) Plaie observée 5 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

α) Lésion proprement dite

On est en présence d'une nécrose de coagulation qui atteint toutes les couches de la peau, y compris le muscle peaucier. A ce stade nous distinguons deux zones :

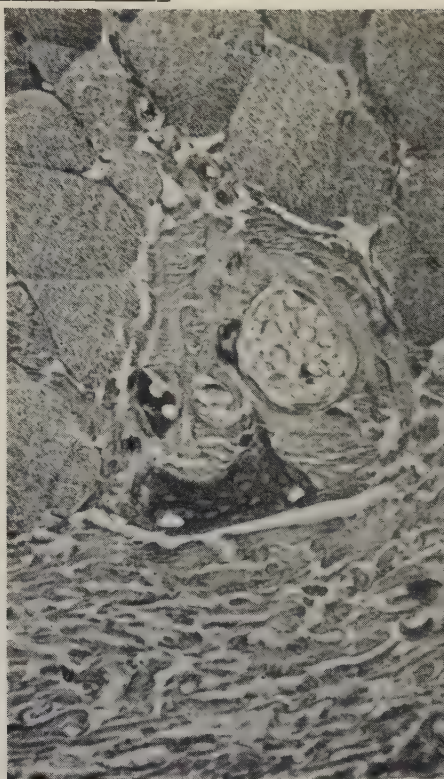
. La première, celle qui correspond macroscopiquement à l'escarre, est constituée de vestiges dermiques et épidermiques.

Quand les assises cellulaires épidermiques ne sont pas complètement abrasées elles forment une cuticule brunâtre qui

PEDICULE VASCULO-NERVEUX DU MUSCLE PEAUCIER CHEZ LE RAT

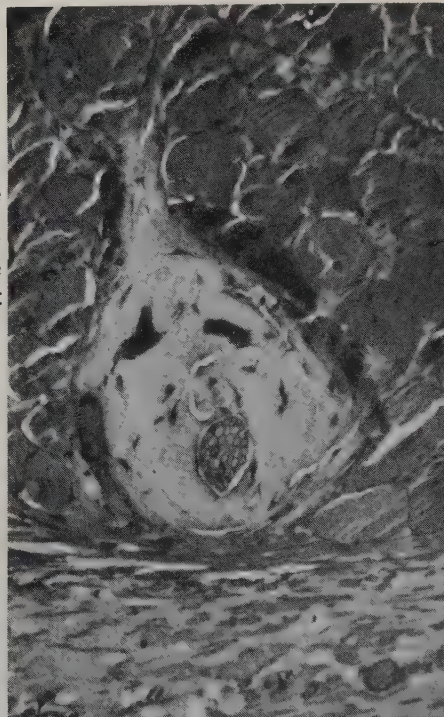
I - Rat témoin

- Noter la disposition fasciculée du réseau conjonctif (coloré au bleu par le Trichrome de Masson)



II - Rat brûlé par l'acide fluorhydrique

- Aspect observé une heure après le contact avec l'acide fluorhydrique
- Gonflement et dégénérescence homogène du réseau conjonctif localisé autour du pédicule vasculo-nerveux
- Atrophie du tronc nerveux
- Coagulation endovasculaire



recouvre une masse amorphe dans laquelle parfois on reconnaît quelques débris annexiels.

. La seconde zone reste encore attachée au plan cutané. Elle comporte les restes de l'hypoderme où les alvéoles d'adipocytes ont fait place à de grandes vacuoles optiquement vides, infiltrées de polynucléaires et comportant déjà quelques vaisseaux néoformés. Les follicules pileux ont disparu.

Dans la partie profonde, la nécrose musculaire apparaît totale, dilacérée par un oedème interfasciculaire et par endroits plus ou moins lobulée par un réseau fibreux débutant.

Enfin ce qui frappe est l'intense réaction inflammatoire proliférative de l'aponévrose et de la zone sous aponévrotique faite de polynucléaires, lymphocytes et de réticulo-histiocytes baignant dans un milieu oedémateux. Plus près du muscle dorsal se forme un tissu conjonctif jeune de type histiofibroblastique et macrophagique parcouru de très nombreux vaisseaux. Les troncs vasculo-nerveux englobés par des remaniements fibro-inflammatoires deviennent atrophiques ou complètement étouffés. Ainsi, au bout de 5 jours, nous voyons se constituer à partir de la zone sous-aponévrotique des muscles dorsaux le bourgeon de régénération dit "bourgeon charnu".

β) Zone péri-lésionnelle

L'épiderme est le siège d'une prolifération acanthosique avec la couche de Malpighi qui augmente de 4 à 5 fois son épaisseur habituelle et l'assise basale qui devient très irrégulière.

On voit apparaître autour de la lésion un liseré de cellules inflammatoires riche en leucocytes polynucléaires

près de la surface cutanée, et en histiocytes, lympho-plasmo-cytes dans les parties profondes. Les faisceaux du muscle peaucier qui se trouvent à la périphérie de la zone nécrosée sont en partie résorbés par un processus macrophagique.

Un fait que nous avons observé de façon constante est la disparition ou la raréfaction des adipocytes hypodermiques péri-lésionnels.

c) Plaie observée 14 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

α) Lésion proprement dite

On distingue très nettement les deux zones ; l'une constituée par l'escarre, l'autre par les vestiges du muscle peaucier et l'aponévrose des muscles dorsaux. La partie superficielle escarrifiée est formée d'un magma dense plus ou moins vacuolisé par endroits et parsemé de débris pilosébacés, et la partie profonde par les restes musculaires au sein d'un réseau conjonctif oedématié. Entre les deux s'infiltré une couche épaisse de leucocytes polynucléaires plus ou moins altérés. L'aponévrose est le siège d'une importante prolifération histiocytaire et fibroblastique accompagnée d'une éclosion de néovaisseaux.

Une trame fibreuse lâche fait son apparition pour compléter le tableau caractéristique du tissu de granulation correspondant macroscopiquement au bourgeon charnu de régénération. Nous pouvons dire qu'à ce stade s'amorce le comblement de la plaie avec rejet de tous les éléments mortifiés vers la superficie.

β) Zone péri-lésionnelle

L'afflux des polynucléaires et l'oedème ont régressé et cèdent la place aux cellules histiofibrocytaires ainsi qu'à la fibrose. L'hyperplasie de la couche malpighienne s'accroît.

d) Plaie observée 28 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

α) Lésion proprement dite

Au bout de quatre semaines, seul l'épiderme est reconstitué. Toutes les autres couches du revêtement cutané y compris le muscle peaucier ont disparu et sont remplacées par un tissu fibreux cicatriciel.

Cette fibrose jeune comporte une trame collagène lâche encore très cellulaire présentant par endroits un aspect de bourgeon de régénération riche en fibroblastes et néovaisseaux. En surface, elle est tapissée par un épiderme souvent en hyperplasie acanthosique. On y voit parfois une petite escarre punctiforme.

Dans la région sous-jacente il peut persister quelques foyers séquellaires de polynucléaires altérés et de débris nécrotiques qui témoignent d'une inflammation récente.

En profondeur la sclérose qui détruit tous les faisceaux musculaires apparaît plus dense bien qu'elle reste riche en néovaisseaux. Ici et là on reconnaît quelques plages de résorption musculaire de type macrophagique et plasmodiale.

Dans la zone sous-aponévrotique persiste une imbibition oedémateuse avec un certain état congestif des vaisseaux.

Les troncs nerveux sont complètement étouffés par le remaniement fibreux du réseau conjonctif.

β) Zone péri-lésionnelle

L'hyperplasie de la couche malpighienne est très importante. Elle recouvre un tissu dermo-hypodermique dans lequel les fibres collagènes cicatricielles viennent s'enchêtrer avec les éléments de la peau avoisinante. Les faisceaux du muscle peaucier s'atrophient progressivement au contact de la cicatrice.

e) Etude des mastocytes

Dans le cytoplasme des mastocytes, la présence des granules d'héparine qui est liée étroitement à celle de l'histamine fait virer le bleu de toluidine au rouge violacé.

Nous avons constaté qu'au niveau des plaies provoquées par l'acide fluorhydrique il y a une augmentation du nombre et de la taille des mastocytes dont la plupart déchargent leurs granules dans les tissus. Quand la brûlure

est traitée par le lavage la prolifération et l'hyperplasie mastocytaire deviennent plus discrètes et les granules d'héparine et d'histamine restent intracytoplasmiques.

Ces modifications semblent être en relation directe avec le degré de l'inflammation.

C) DISCUSSION

Durant les premières heures alors que l'inflammation est encore au stade exsudatif le trait le plus frappant est la dégénérescence homogène du réseau conjonctif périvasculaire et péri-nerveux formant une véritable gaine autour des troncs principaux qui siègent dans le muscle peaucier et dans l'aponévrose sous-jacent.

Il nous semble important d'insister sur ce phénomène lésionnel car il tend à montrer que la pénétration de l'acide se fait par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et non seulement par simple diffusion tissulaire. A ce titre l'attaque se fait en profondeur contrairement à ce que nous avons observé avec les acides chlorhydrique, bromhydrique et iodhydrique (52) où la réaction inflammatoire superficielle défend les couches profondes.

Selon certains auteurs l'acide arrive le long des poils dans la région périfolliculaire (DREHER et WEIDNER (26)). Celle-ci étant plus vascularisée, l'acide passe dans le sang et est ensuite acheminé dans les couches profondes. Comme les faisceaux conjonctifs dermiques superficiels sont formés d'épais trousseaux de fibres collagènes, la causticité de l'acide n'a pu se manifester que dans un réseau lâche constitué de fibres plus grêles. Tel est le cas des espaces conjonctivo-vasculaires hypodermiques et dermiques profonds.

Nous comprenons mieux dans ces conditions les manifestations douloureuses et les délabrements tissulaires qui en découlent.

Quand l'axe vasculaire est atteint en profondeur, tout le territoire cutané correspondant est touché par insuffisance d'irrigation et il s'en suit un manque d'apport nourri-

cier. En conséquence, la gravité des délabrements dépend moins de la surface brûlée par l'acide fluorhydrique que de l'étendue du réseau vasculaire tributaire des gros troncs qui sont atteints en profondeur. Il en est de même des troncs nerveux. Vaisseaux et nerfs sont ainsi englobés dans une gaine de fibre collagène tuméfiée et homogénéisée. Ceci explique que dans les cas de brûlure à l'acide fluorhydrique du commerce à 40 %, les douleurs ne se manifestent que tardivement et d'une façon lancinante loin de la zone brûlée.

En bref, si les lésions au début sont directement liées à la causticité de l'acide qui se trouve en contact avec les couches cellulaires superficielles, la destruction cellulaire secondaire semble due à des désordres trophiques d'origine circulatoire et nerveuse. Cette dégénérescence conjonctive évolue au bout de 5 jours vers une fibrose mutilante qui étouffe et fait disparaître parfois complètement les éléments vasculonerveux.

A ce stade la lésion est à son point culminant. Nous observons une nécrose totale de tout le revêtement cutané jusqu'au muscle peaucier, parfois même avec atteinte des muscles dorsaux. Après une phase inflammatoire proliférative intense, nous voyons apparaître rapidement un tissu de régénération qui viendra combler progressivement la plaie pour aboutir dans tous les cas à une cicatrisation complète au bout de 28 jours avec remplacement des téguments lésés par un tissu scléro-inflammatoire. Par contre chez l'Homme on constate très souvent des délabrements tels qu'ils exigent une amputation ou excision large. Cette différence peut être attribuée au réseau vasculonerveux cutané qui est plus dense chez l'Homme en particulier

aux extrémités des membres. Nous savons qu'au niveau des doigts dans la région du lit unguéal il existe des communications (shunts) artérioveineuses qui sont fermées normalement par une housse musculaire contractile. En cas d'agression il peut se produire une ouverture réflexe qui favorise la pénétration de l'acide dans les autres territoires avoisinants, ce qui expliquerait la gravité et l'étendue des lésions humaines. Celles-ci sont d'autre part toujours précédées par une sensation douloureuse due à l'atteinte initiale du tronc nerveux, alors qu'avec les autres acides halogénés les deux phénomènes apparaissent simultanément.

Ainsi, bien que le processus de réaction tissulaire ne soit pas le même, les phénomènes primaires d'agression sont suffisamment voisins chez l'animal et chez l'homme pour que l'étude du traitement des lésions permette d'extrapoler à ce dernier.

C H A P I T R E V

ETUDE DES DIVERS TRAITEMENTS SUR LES BRÛLURES CUTANÉES PAR L'ACIDE FLUORHYDRIQUE

HISTORIQUE

Nous allons d'abord faire le point des différents traitements employés jusqu'à ce jour avec les brûlures cutanées par l'acide fluorhydrique avant de décrire les résultats expérimentaux obtenus dans nos essais sur les rats.

Pour traiter les brûlures par l'acide fluorhydrique nous avons relevé dans la littérature quatre modalités :

- le traitement de surface par simple lavage ou trempage avec différentes solutions neutralisantes,
- les pâtes à applications locales,

- les infiltrations ou injections dans le tissu mortifié,
- les méthodes d'excision.

Un lavage abondant avec de l'eau semble être la première mesure à prendre lors d'une brûlure cutanée par l'acide fluorhydrique. Ceci a pour but de faire partir l'agent destructeur en le diluant, et de remédier à l'action déshydratante de l'acide fluorhydrique.

En 1920 RUFF et coll. (56) suggéraient un lavage avec une solution ammoniacale diluée, sans prolongation excessive, car l'ammoniaque et les sels d'ammonium se transformeraient avec l'acide fluorhydrique en bifluorure d'ammonium qui est un produit toxique.

RENTSCH (53) en 1959 dans son étude sur l'action de l'acide fluorhydrique sur la peau écrivait que les propriétés destructives de l'acide fluorhydrique sur les tissus peuvent être empêchées par un lavage rapide avec une solution de perchlorure de fer, une solution de chlorure de calcium n'ayant aucun effet.

JOHNSTONE et MILLER (34) recommandaient un lavage à l'eau pendant au moins 15 minutes, ou de préférence un minutieux lavage ou immersion de la surface brûlée dans une solution tiède de bicarbonate de sodium saturé.

DESOILLE (21) à la suite d'une comparaison de nouveaux procédés de lavage en vérifiant la réaction cutanée de lapins vis-à-vis de la brûlure chimique, recommande en 1965 l'emploi d'une solution de triéthanolamine à 5 % comme

neutralisant en lavage et ensuite en application au moyen de compresses. Ce même traitement proposé par DUVERNEUIL (28) sera également deux années plus tard préconisé par GERSANT en 1967 (32) qui déconseille également l'application de solution alcaline (bicarbonate) et préfère l'application locale d'une solution THAM (trihydroxy aminométhane).

Plus récemment on a recommandé de faire un pansement humide avec une solution de sulfate de magnésium saturé après un lavage initial à l'eau. Souvent cette solution est maintenue glacée ; à l'action du magnésium s'ajoute un effet vasoconstricteur dû au froid. La diffusion de l'acide fluorhydrique serait alors ralentie en même temps que se produit un effet analgésique (16).

En effet, de nombreux médecins (35) avaient recommandé le trempage dans de l'alcool à 70° glacé pour soulager la douleur, mais l'alcool faciliterait la diffusion de l'acide fluorhydrique dans les tissus. Sur un autre plan les solutions de sulfate de magnésium ou d'alcool sont très critiquées car elles retardent le traitement immédiat et fondamental d'injections de sel de calcium à 10 % (DIEFFENBACHER (23)). D'autres auteurs (34) proposent le trempage dans une solution de bromure de centrime (cétyle-triméthyle ammonium) qui soulagerait efficacement la douleur. Sur deux cas ces auteurs ont obtenu une cicatrisation entre 3 et 5 semaines.

Parmi les pâtes appliquées localement comme topiques dans la région brûlée de nombreux auteurs ont suggéré des formules variées dont la composition comprend pour la plupart : de l'oxyde de magnésium ou de l'oxyde de calcium délayé

soit dans de l'huile minérale, soit dans de la glycérine. Ces pâtes ont pour but d'inactiver l'ion fluor en formant du fluorure de calcium et de magnésium insolubles. C'est ce que fait aussi le liniment oléo-calcaire utilisé autrefois (QUEVAUVILLER (50).

Une onction à l'oxyde de magnésium suggérée par JONES (35) consistait à faire un mélange intime de deux parties de glycérine et d'une partie d'oxyde de magnésium.

BUFFET (9) recommandait la formule suivante :

- Oxyde de magnésium	20 g
- Glycérine	100 g
- Gomme arabique	2 g
- Eau qsp	130 g

JOHNSTONE et MILLER (34) suggéraient :

- Oxyde de magnésium	3 parties
- Huile minérale	4 parties
- Huile de pétrole	11 parties

En 1947 LANDAU et ROSEN préconisent le lavage à l'eau puis l'application d'une pommade d'oxyde de magnésium et d'injection de gluconate de calcium à 10 % (39).

En 1963 MAYER et GUELICH rappellent la guérison de plusieurs malades gravement brûlés accidentellement par un traitement au gluconate de calcium à 10 % en injection sous-cutanée et intra-cutanée suivi de l'application d'une pommade neutralisante (sulfate et oxyde de magnésium et procaine) (43).

Plus récemment WETHERHOLD et SHEPHARD (70) prétendant que l'injection du gluconate de calcium n'est pas efficace proposent l'immersion des parties atteintes dans une solution alcoolique d'hyamine (chlorure de benzalkonium) pendant trois à quatre heures, suivie de l'application locale d'une pâte à l'oxyde de magnésium. La solution de chlorure de benzalkonium est préparée en dissolvant :

- 2 g d'hyamine 1622
- 1 litre d'eau distillée ou 1 litre de Formul 46-alcool (1,88 g phénol + 0,30 g salicylate de méthyle + 1 litre d'alcool éthylique).

DIBBELL et coll. (22) après avoir fait des études comparatives des différentes méthodes sur 45 cas de leurs malades proposent un traitement associé comprenant un lavage abondant avec de l'eau glacée ou au savon alcalin, suivi d'un pansement humide imprégné de chlorure de benzalkonium pendant une à quatre heures ; puis dans les cas de brûlures où l'acide fluorhydrique est supérieur à 20 %, l'injection de gluconate de calcium 10 % dans les couches dermiques, à raison de 0,5 ml/cm² de surface brûlée.

Les résultats prometteurs du traitement au calcium en injection suggéré par FREHENGEN et WELMAN ont été rapportés dès 1932 dans le bulletin de la Société des Membres de l'Industrie Chimique. Ils donnèrent à JONES en 1939 l'idée de vérifier cette méthode avec succès sur 12 cas (35).

Alors qu'en 1937 le gluconate de calcium 10 % injecté par voie intraveineuse était considéré comme inefficace par SCHUERMAN (62) pour les brûlures de la main, PALEY et SEIFTER en 1941 (6) firent un rapport sur les effets favorables de l'infiltration de gluconate de calcium à 2 %. Selon eux

les peaux des rats, brûlés par l'acide fluorhydrique à 40 %, guérissent plus rapidement et ne présentent qu'un très faible pourcentage de suppuration lésionnelle.

De nombreux cliniciens ayant eu affaire à des brûlures cutanées chez l'Homme par l'acide fluorhydrique considèrent que l'injection de calcium est la méthode de choix lorsque la brûlure a été abondamment lavée à l'eau ou trempée dans une solution de sulfate de magnésium glacé (16, 17, 35, 43, 47) ou dans une solution de triéthanol-amine 5 % (GERSANT (32)) ou THAM 10 % (SCHMITH-TINTEMAN 1960 (60)), BECK 1950 (5)).

Dans la plupart des cas le gluconate de calcium amène un rapide soulagement de la douleur et une parfaite cicatrisation. La brûlure est alors faiblement visible après 6 jours. Fréquemment la douleur par l'acide fluorhydrique est telle qu'elle nécessite l'emploi d'un anesthésique local avant l'injection du calcium, surtout les brûlures aux extrémités des doigts et sous l'ongle (GEHRMANN 1948 (31)). De nouvelles infiltrations de gluconate de calcium sont aussitôt faites lorsque la douleur réapparaît.

Par ailleurs BRANDT et BEHRBOHM (8), KLAVIS, SCHRODER et SCHULZ (37), SCHWARZ, BIRMINGHAM et TULIPAN (64) n'ont pas pu observer à la suite d'injection de calcium dans le territoire irrité de modifications notables concernant le délai de guérison entre les animaux traités et les animaux témoins. Ils proposent une association de plusieurs produits. C'est ainsi que nous voyons THIELE et WILD (65) associer le sel de calcium à la hyaluronidase. Pour eux l'efficacité du sel de calcium serait alors accrue ; KLEINE-NATROP recommande (38) des

infiltrations d'hydrocortisone associée à la hyaluronidase.

Toutes ces infiltrations ont été dès 1955 contestées par KLAUDER (36) qui tout en étant persuadé de la nécessité du sel de calcium, n'en critique pas moins la méthode. Pour lui la douleur, lors de la brûlure par l'acide fluorhydrique, provient de ce que les ions calcium du tissu brûlé sont immobilisés par l'acide fluorhydrique. Ceux-ci produisent alors une stimulation nerveuse d'où le début des sensations douloureuses. La nécessité de suppléer à ce manque de calcium est évidente mais il ne faut pas oublier tous les inconvénients que ces infiltrations entraînent à chaque fois ; outre la difficulté d'injecter dans les régions sub-unguéales, ces infiltrations aux extrémités digitales sont extrêmement douloureuses ; elles laissent par la suite des points cicatriciels autour de la brûlure.

C'est pourquoi dès 1961 des chirurgiens allemands tels que DREHER et WEIDNER (26) proposent une excision des parties atteintes par l'acide fluorhydrique. Cette méthode d'après ces auteurs empêche définitivement l'acide fluorhydrique de pénétrer en profondeur. En 1964 CRAIG et SCHARWEBER (15) reprennent l'idée de WEIDNER et proposent une excision chirurgicale immédiate des zones brûlées surtout lorsqu'elles sont bien localisées et de petite taille.

Nous retrouvons de nouveau en 1970 dans le compte rendu de l'étude expérimentale de DREHER et WEIDNER (26) sur les brûlures par l'acide fluorhydrique leur ardeur à défendre l'efficacité du geste chirurgical, comme seule méthode valable. Pour eux les traitements mentionnés ci-dessus ne sont pas

en mesure de modifier l'évolution du tableau caractéristique de la brûlure par l'acide fluorhydrique. L'injection de n'importe quel médicament directement dans le territoire irrité favorise l'expansion de l'acide fluorhydrique et agrandit la nécrose. Les délais de guérison après le traitement ne sont pas inférieurs au délai de guérison des animaux traités. L'excision de la nécrose d'après ces auteurs s'est avérée être un procédé sûr, grâce à l'emploi préalable de la méthode au bleu de disulphine recommandé par SCHARIZER (57) (l'injection par voie intraveineuse de bleu de disulphine permettant de délimiter exactement les zones nécrosées).

ETUDE DES DIVERS TRAITEMENTS

Nous voyons que les thérapeutiques proposées dans la littérature sont variables et parfois contradictoires ; c'est pourquoi il nous a donc paru intéressant de reprendre expérimentalement ce problème en faisant subir à nos rats les traitements classiques qui font appel à l'élimination de l'acide (eau, alcool), aux propriétés neutralisantes de l'acidité (bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, THAM, Triéthanolamine, gluconate de calcium), aux traitements symptomatiques (antiinflammatoire, hydrocortisone) et aux propriétés cicatrisantes (essence de Niaouli). En outre, nous fondant

sur le fait qu'au cours de la réaction inflammatoire sont libérés des intermédiaires chimiques comme l'histamine ou divers sympathomimétiques, nous avons essayé des antagonistes par l'effet d'antihistaminiques (prométhazine) ou de sympatholytiques (ergotamine, phentolamine). Les moyens thérapeutiques ont été mis en oeuvre par les procédés ci-dessous :

- le lavage à : . L'eau

- . Bicarbonate de sodium saturé à la température du laboratoire
- . Sulfate de magnésium saturé glacé
- . Alcool 70° glacé
- . THAM 10 % en solution aqueuse
- . Triéthanolamine 5 % en solution aqueuse

- infiltrations : . Au gluconate de calcium 10 % par voie hypodermique et par voie sous-cutanée

- . Hydrocortisone 1 % par voie sous-cutanée
- . Phentolamine 0,2 %, Ergotamine par voie sous-cutanée

- onction d'une pommade :

- . Essence de Niaouli purifiée 5 % + Gluconate de calcium 10 %
- . Hydrocortisone 1 %
- . Phentolamine 0,2 %
- . Ergotamine 10 mg %
- . Prométhazine 1 %

Les observations macroscopiques seront présentées individuellement après chaque traitement. Nous grouperons tous les aspects histologiques dans un même chapitre pour faciliter l'étude comparative.

I - LAVAGE SEUL

Le traitement est constitué uniquement par le lavage avec différentes solutions.

Un vase de Mariotte placé à 20 cm du plan de travail, muni d'un tuyau de caoutchouc et d'une pince de Mohr assure l'irrigation. Nous obtenons par ce procédé un débit régulier à pression constante ; un litre de liquide de lavage tombe en goutte à goutte continu sur la brûlure pendant un temps donné et avec un volume bien déterminé.

Ce lavage pour être efficace dépend de trois facteurs :

- volume de liquide utilisé
 - temps de lavage
 - délai entre la brûlure et le lavage.
- Influence du volume de solution sur la cicatrisation

Nous avons essayé sur trois lots de 6 rats :

- . 6 rats lavés immédiatement pendant une minute avec 250 ml d'eau,
- . 6 rats lavés avec un litre d'eau,
- . 6 rats sans lavage.

Nous avons pu noter l'évolution de ces brûlures, le temps nécessaire à la chute de la première croûte puis la vitesse de cicatrisation finale.

Le tableau suivant indique les valeurs moyennes des temps observés dans chaque lot :

Volume traité	Temps nécessaire à la	
	Chute de l'escarre	Cicatrisation
250 ml	17 jours	28 jours
1.000 ml	14 jours	26 jours
Sans lavage	17 jours	28 jours

Il n'y a pas de différence entre les animaux lavés avec 250 ml et ceux sans lavage ; le lavage n'est donc efficace qu'avec un volume de liquide important de l'ordre du litre.

- Influence du temps de lavage

De nombreux auteurs ont jusqu'à maintenant conseillé un temps minimum de 15 minutes ; des chercheurs japonais qui ont travaillé récemment sur les lapins ont obtenu de très bons résultats en lavant pendant une heure (3).

Dans notre première série d'essais tous les lavages ont été pratiqués pendant une minute avec un volume d'un litre de liquide.

Dans notre deuxième série d'essais nous donnerons les résultats obtenus avec le lavage pendant trente minutes, toujours avec le même volume de liquide (un litre).

- Influence du délai d'intervention

Dans le cadre des brûlures à l'acide fluorhydrique le délai de mise en oeuvre du traitement est d'une importance capitale. C'est parce qu'on a laissé passer un temps trop long entre le contact avec l'acide fluorhydrique et le premier lavage que la brûlure est irrécupérable ; les minutes comptent. Nous avons vu en faisant la bibliographie des divers traitements que tous les auteurs qui croient à l'efficacité du lavage exigent qu'il soit fait sans délai, dès le début de l'accident, sinon la nécrose progresse en profondeur et les altérations cellulaires sont irréversibles.

Au cours de notre expérimentation nous avons effectué le lavage immédiatement après la création de la brûlure dans les deux séries principales d'essais. Un travail succinct a été consacré à l'étude du lavage 45 minutes après le contact avec l'acide fluorhydrique ; nous verrons plus loin qu'après ce délai le traitement devient inutile quelle que soit la solution employée. Ceci illustre bien le cas du jeune apprenti prothésiste qui ne s'était fait soigner qu'au bout de 45 minutes et avait dû être amputé de plusieurs doigts.

A) Lavage pendant une minute immédiatement après le contact avec l'acide fluorhydrique

1) Résultats macroscopiques

a- Eau à température ambiante

Le lavage immédiat à l'eau durant une minute a un effet favorable mais non significatif (tableau n° 1) qui apparaît entre le premier et le dixième jour, comme nous le montre le tracé n° 2. Au-delà de cette période l'évolution n'est pas différente.

Il semble que la durée d'une minute est trop courte pour permettre une élimination suffisante de l'acide.

b- Eau à température de 4°C

Solution saturée de bicarbonate de sodium à température ambiante

Solution saturée de sulfate de magnésium à température de 4°C

Alcool éthylique 70° à température de 4°C

L'action de ces liquides est si peu nette qu'il nous semble plus intéressant d'en faire une appréciation globale.

Les solutions de bicarbonate de sodium, de sulfate de magnésium, d'alcool à 70° et d'eau glacée ne montrent pas plus d'efficacité qu'un simple lavage à l'eau. On note cependant un petit aplatissement de la courbe grâce à l'action du froid, surtout avec le sulfate de magnésium. L'alcool provoque des croûtes qui persistent plus longtemps et l'action vasodilatatrice prédomine. L'eau glacée atténue le phénomène d'oedème durant les premières heures. La courbe fléchit favorablement au début mais à partir du 5e jour remonte et se confond avec les autres (tracés n° 3, 4, 5, 6).

A l'analyse statistique les lavages pendant une minute donnent des résultats non significatifs quel que soit le produit utilisé (tableaux n° 2, 3, 4, 5).

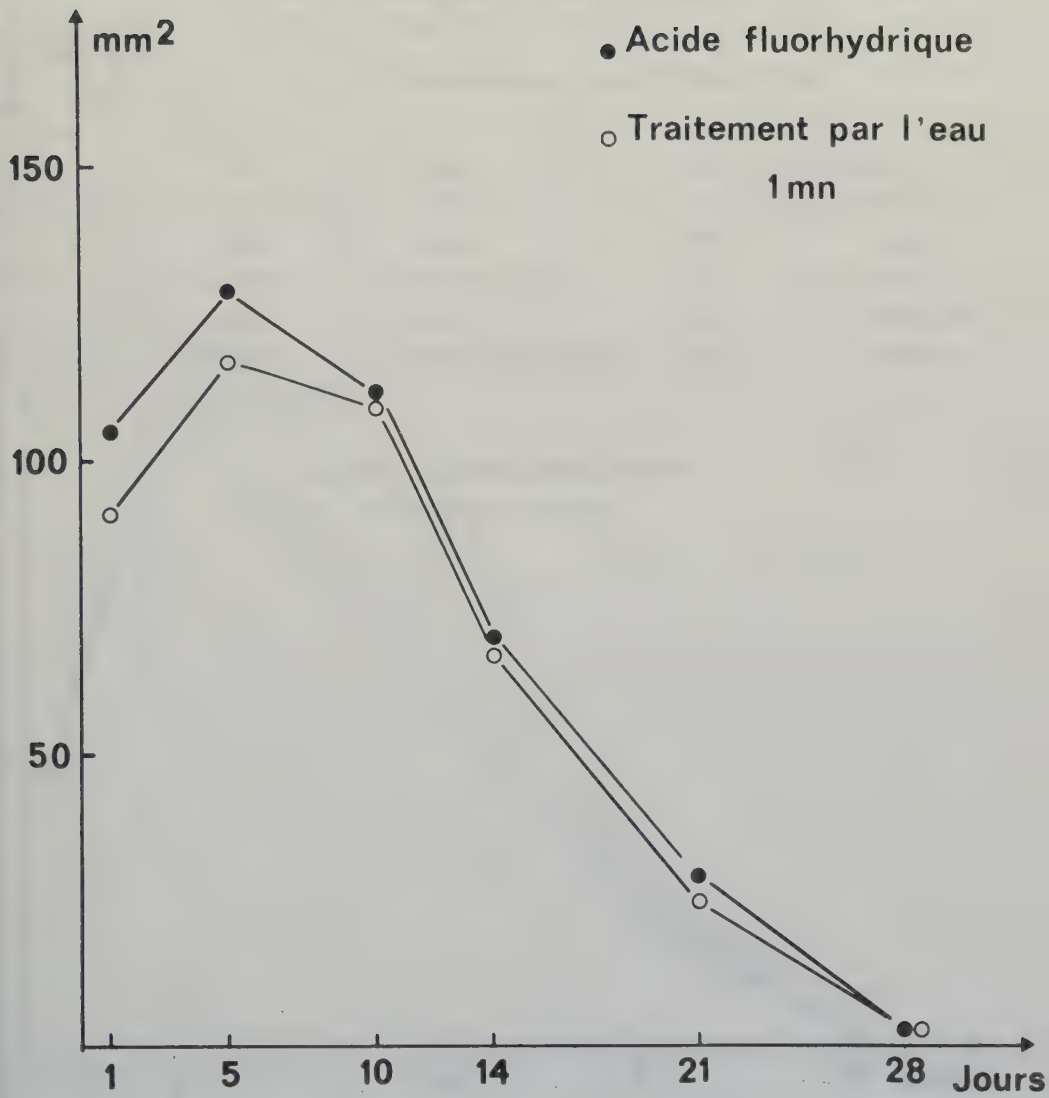
T A B L E A U N° 1

Lavage avec l'eau à température ambiante
1 litre/1 mn

Temps après contact avec H.F.	H.F. sans lavage	Eau distillée à température ambiante	P
1 heure	49,75 $\pm$ 0,75	50,8 $\pm$ 1,2	N.S.
5 heures	90,5 $\pm$ 3,5	75,5 $\pm$ 5,5	N.S.
24 heures	105 $\pm$ 8	91,5 $\pm$ 1,5	N.S.
5 jours	129 $\pm$ 4	117,5 $\pm$ 0,5	N.S.
10 jours	112 $\pm$ 7	109 $\pm$ 6	N.S.
14 jours	70,5 $\pm$ 0,5	67,5 $\pm$ 1,5	N.S.
21 jours	29,5 $\pm$ 2,5	25 $\pm$ 1,0	N.S.
28 jours	3 $\pm$ 2	2,5 $\pm$ 0,5	N.S.

Valeurs planimétriques en mm² pendant
l'évolution de la plaie.

TRACE N° 2



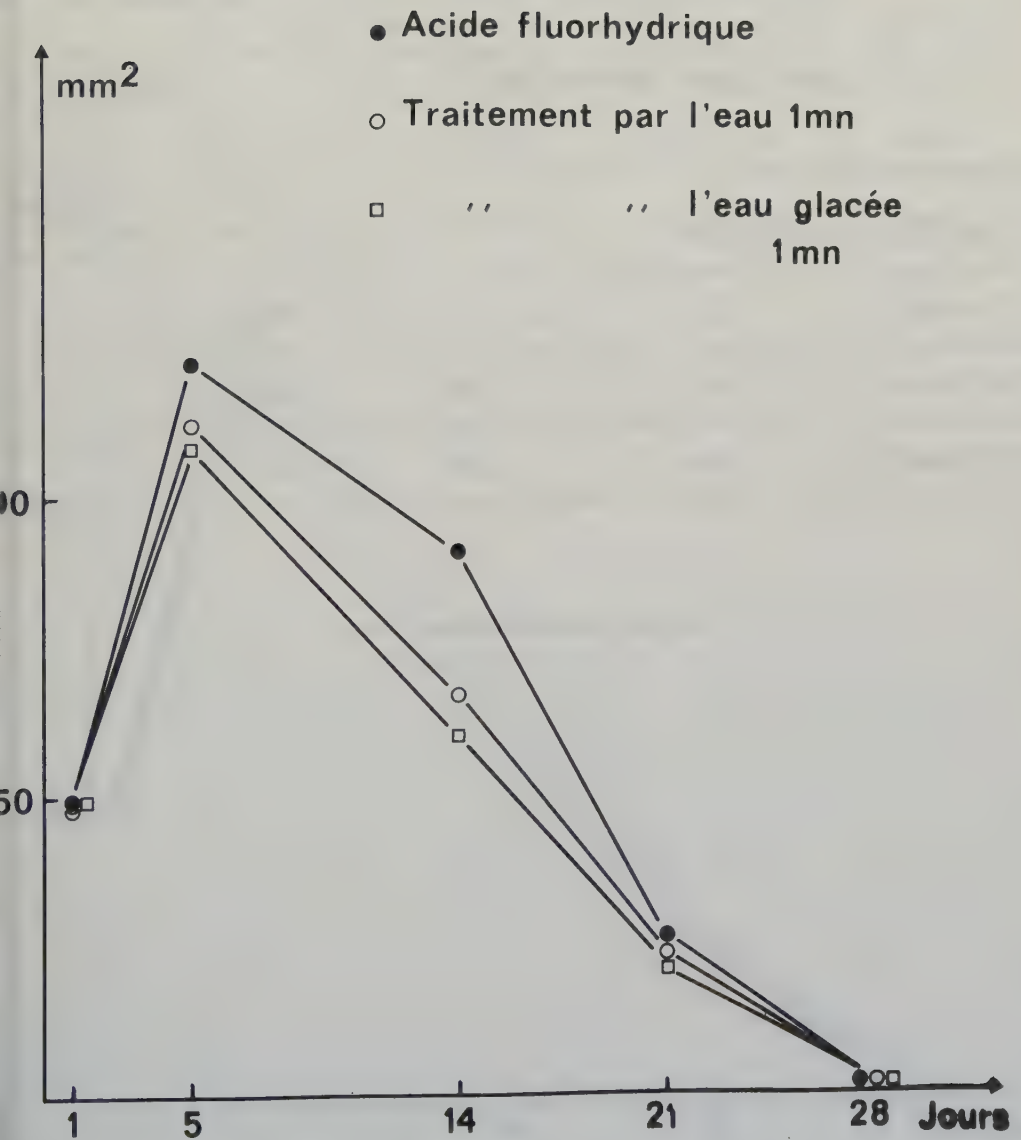
T A B L E A U N° 2

Lavage avec 1 litre/1 mn d'eau glacée

Temps après contact avec H.F.	Eau glacée à 4°C	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	50,3 ± 3,9	49 ± 0,7	50,5 ± 0,4	
6 jours	109,5 ± 11,1	113 ± 15	123,5 ± 3,12	EG/HF N.S. E /HF N.S. EG/E N.S.
14 jours	61	68,5	92	
21 jours	22,5	24,5	27	
28 jours	0,4	0,15	0,3	

Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 3



T A B L E A U N° 3

Lavage avec 1 litre/l mn d'une solution saturée de
bicarbonate de sodium à température ambiante

Temps après contact avec H.F.	Solution de Bicarbonate de sodium saturée à température ambiante	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	50,5 ± 1,9	50,2 ± 1,0	52,2 ± 0,9	
5 jours	125,7 ± 11,3	119 ± 6	133 ± 14,6	Bi /HF N.S. Eau/HF N.S. Bi /Eau N.S.
14 jours	77	72	83,5	
21 jours	27	22	25,5	
28 jours	0,4	0,15	0,55	

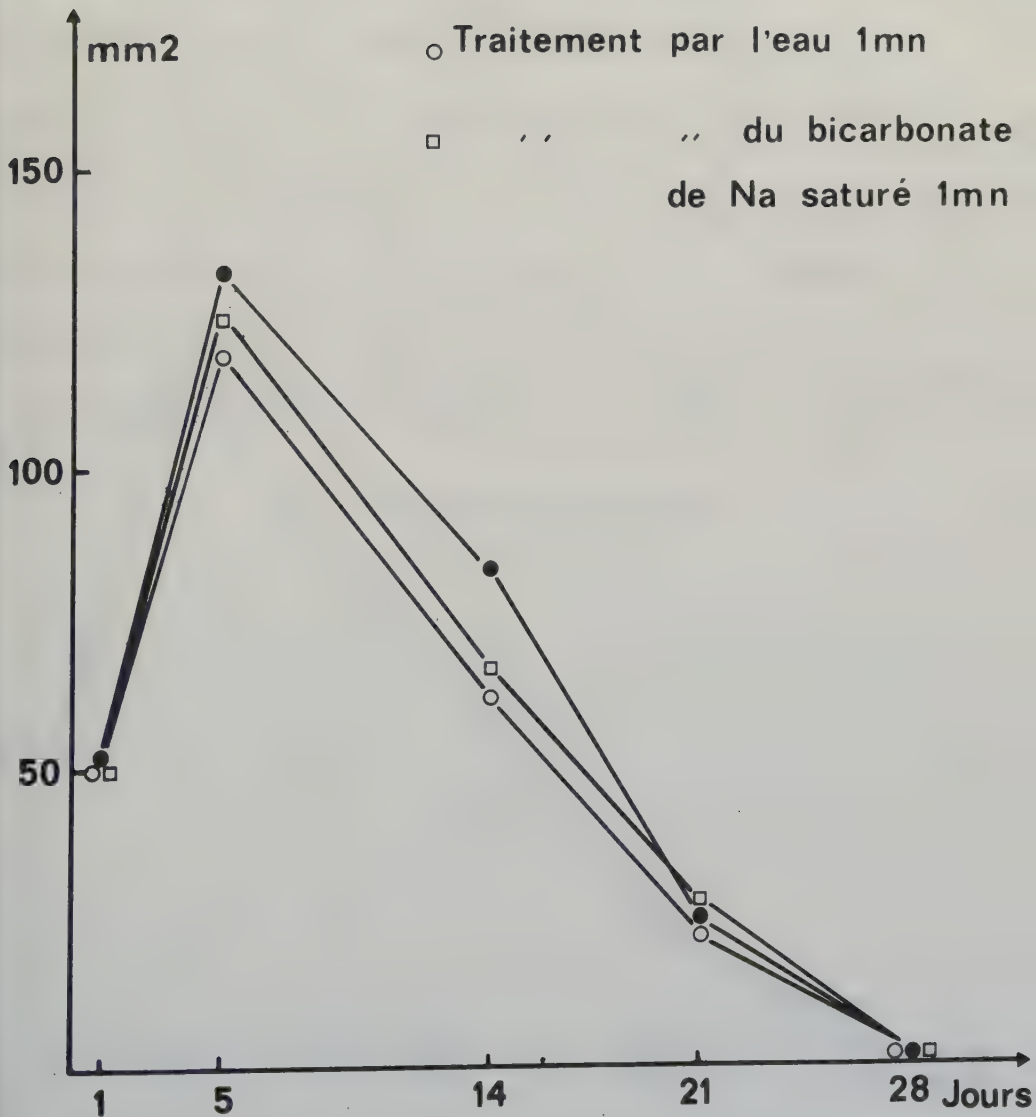
Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 4

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 1mn

□ " " " du bicarbonate
de Na saturé 1mn



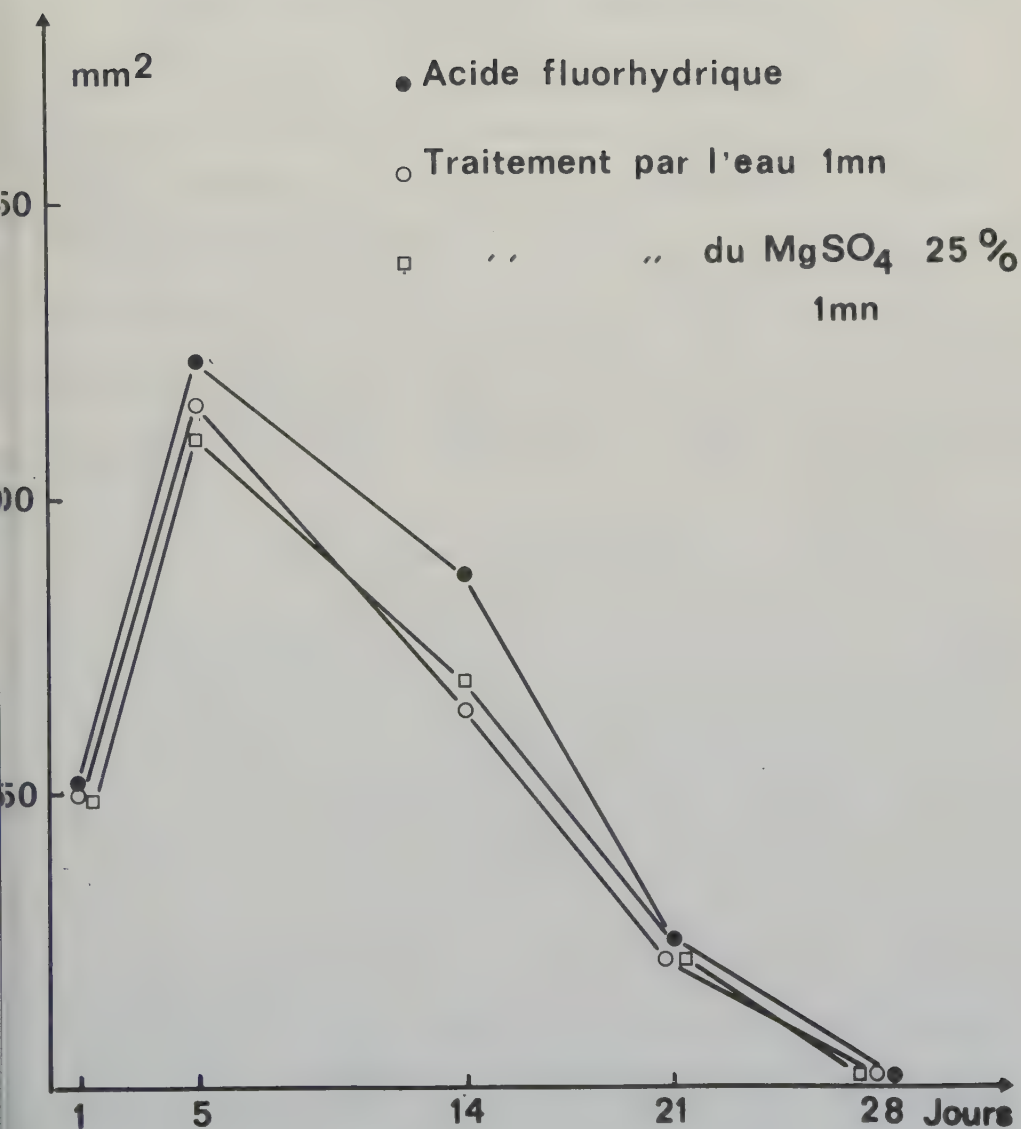
T A B L E A U N° 4

Lavage avec 1 litre/mn d'une solution de Sulfate de magnésium saturée à température 4°C

Temps après contact avec H.F.	Solution SO_4Mg glacée	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	$49,7 \pm 1,0$	$50 \pm 0,9$	$52,3 \pm 0,7$	N.S.
6 jours	$110,5 \pm 11,1$	$116,2 \pm 2,5$	$123 \pm 5,8$	N.S.
14 jours	69	64	87,5	
21 jours	22	22	25	
28 jours	0,35	0,15	0,35	

Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 5



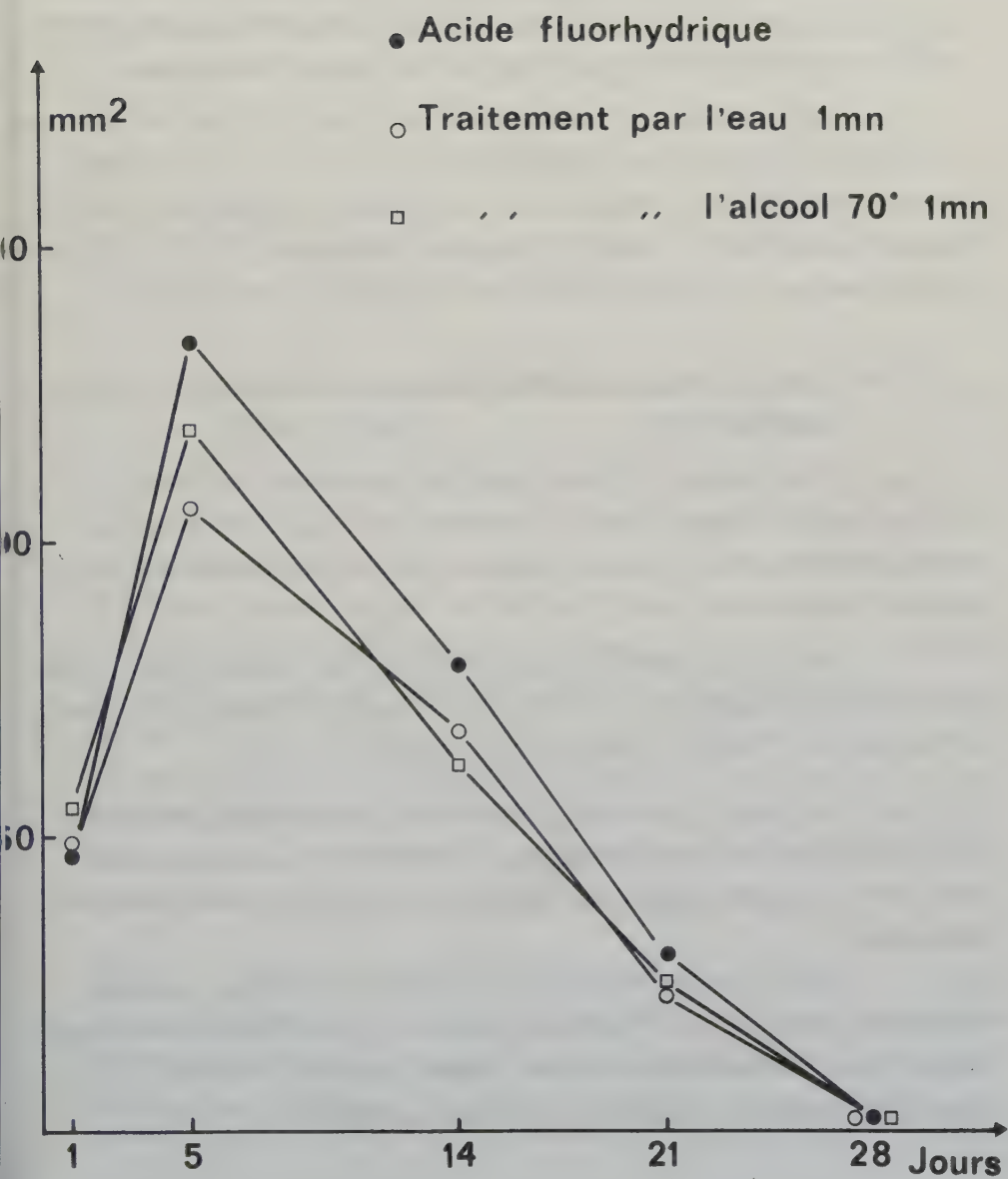
T A B L E A U N° 5

Lavage avec 1 litre/mn d'alcool à 70° glacé

Temps après contact avec H.F.	Alcool 70° glacé	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	55,3 ± 2,7	48,2 ± 1,7	47,7 ± 1,4	
5 jours	119,2 ± 11,4	106 ± 8	133 ± 12	Alcool/Eau N Alcool/HF N Eau/HF N
14 jours	63,5 ± 2,5	68,5 ± 1,5	79 ± 10,5	
21 jours	24	23,5	30	
28 jours	0,4	0,2	0,5	

Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 6



2) Résultats histologiques

a- Plaie observée une heure après le contact avec l'acide fluorhydrique

A ce temps de prélèvement, les altérations tissulaires sont au stade aigu et d'un tel degré de gravité que toute activité thérapeutique se trouve complètement masquée.

Peut-être le lavage, quel que soit le liquide utilisé, en diluant l'acidité de surface a-t-il atténué dans une certaine mesure la réaction exsudative profonde, plus particulièrement autour de la lésion elle-même. Néanmoins l'atteinte périnerveuse et périvasculaire reste toujours aussi forte.

b- Plaie observée 5 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

. Le lavage à l'eau empêche l'abrasion épidermique de la première heure. Mais la nécrose de coagulation reste aussi massive, elle atteint toutes les couches profondes avec la même intensité.

Histologiquement, nous n'avons pas observé de différence entre l'escarre provoquée par l'acide fluorhydrique seul et celle par l'acide fluorhydrique suivi de lavage.

Le seul signe qui indiquerait une gravité moindre de l'agression est une réaction inflammatoire plus discrète tant dans les phénomènes exsudatifs que dans la prolifération cellulaire.

Ainsi le jet d'eau projeté sur la brûlure pendant un temps trop bref (une minute) apparaît insuffisant pour améliorer une lésion aussi intense, même quand on utilise un volume important de liquide, d'environ un litre.

. Les autres solutions de lavage n'apportent pas non plus d'amélioration notable. Comme nous le montrent les tracés précédents, l'aspect macroscopique est comparable d'un lot à l'autre.

A l'examen microscopique les lésions proprement dites restent inchangées. Néanmoins on note une légère diminution de l'inflammation périlésionnelle lorsque les liquides sont refroidis à 4°C, c'est-à-dire avec l'eau glacée, l'alcool à 70° et le sulfate de magnésium. On doit ajouter qu'avec le sulfate de magnésium la lésion elle-même semble moins profonde et plus focalisée. L'hypoderme profond et le muscle peaucier sont encore partiellement conservés à ce stade.

c- Plaie observée 14 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

- Comme sur les lésions de 5 jours, seuls les lavages avec des solutions glacées à 4°C améliorent dans une certaine mesure l'état inflammatoire. Le froid semble atténuer les deux phases exsudative et proliférative ; de ce fait les délabrements tissulaires restent plus superficiels. L'atteinte musculaire apparaît moins massive : le muscle peaucier conserve encore son agencement fasciculaire avec toutefois de nombreux faisceaux qui présentent déjà une dégénérescence vacuolaire ou granuleuse ou même un début d'atrophie. La réaction inflammatoire se réduit à une mince barrière de polynudéaires autour de la lésion proprement dite, sans oedème.

- A la périphérie de la lésion, en surface l'hyperplasie malpighienne est faible. En profondeur les remaniements fibreux sont à un stade très avancé, témoignant d'une accélération des phénomènes cicatriciels qui est due à l'effet bénéf-

fique du lavage. A la base même de la lésion, la réaction fibroinflammatoire reste encore très vascularisée avec de grandes nappes d'oedème.

- Cette activité propre aux liquides glacés se retrouve de façon particulièrement nette avec le sulfate de magnésium.

d- Plaie observée 28 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

Comparativement à celles provoquées par l'acide fluorhydrique seul, les plaies brûlées et lavées présentent après 4 semaines une cicatrice plus fibreuse. Le bourgeon de régénération a régressé et fait place à un tissu constitué essentiellement de fibres collagènes denses, rectilignes, qui reste cependant encore assez cellulaire, riche en fibroblastes et surtout en fibrocytes.

La cicatrisation semble arriver à son terme, avec recouvrement épidermique intégral où il n'est plus possible d'apprécier les différences évolutives des lésions entre les différents lots, la plupart des plaies lavées étant au même stade.

3) Conclusion

Ce manque d'efficacité dû vraisemblablement à une durée trop brève de lavage, nous conduit à poursuivre nos essais avec un temps de lavage plus long, c'est-à-dire de 30 minutes.

B) Lavage pendant 30 minutes immédiatement après le contact avec l'acide fluorhydrique

1) Résultats macroscopiques

a- Eau à température ambiante

Le lavage à l'eau pendant 30 minutes immédiatement après le contact avec l'acide diminue considérablement l'extension de la lésion.

Dès le 5e jour la différence est hautement significative (tableau n° 6) comme nous le montre le tracé n° 7. Au 2le jour l'aspect des plaies étant plus homogène d'un animal à l'autre, l'amélioration apportée par l'eau devient très hautement significative.

Cependant si l'eau a pu réduire la superficie des lésions, la vitesse de cicatrisation reste toujours la même. Ce n'est qu'au bout de 28 jours que la réparation cutanée arrive à son terme.

Entre le 2le et le 28e jour du fait du recouvrement centripède et de la rétraction cicatricielle, l'étude planimétrique ne permet pas d'apprécier d'une façon rigoureuse l'effet bénéfique de l'eau.

L'étude de la plaie en profondeur montre que l'étendue des lésions est en relation étroite avec leur adhérence au plan dorsal et au degré de tuméfaction.

Le traitement à l'eau entraîne un amincissement de la croûte et limite les délabrements tissulaires au plan du muscle peaucier, ce qui a pour effet d'avancer de 2 à 3 jours la chute de la première croûte.

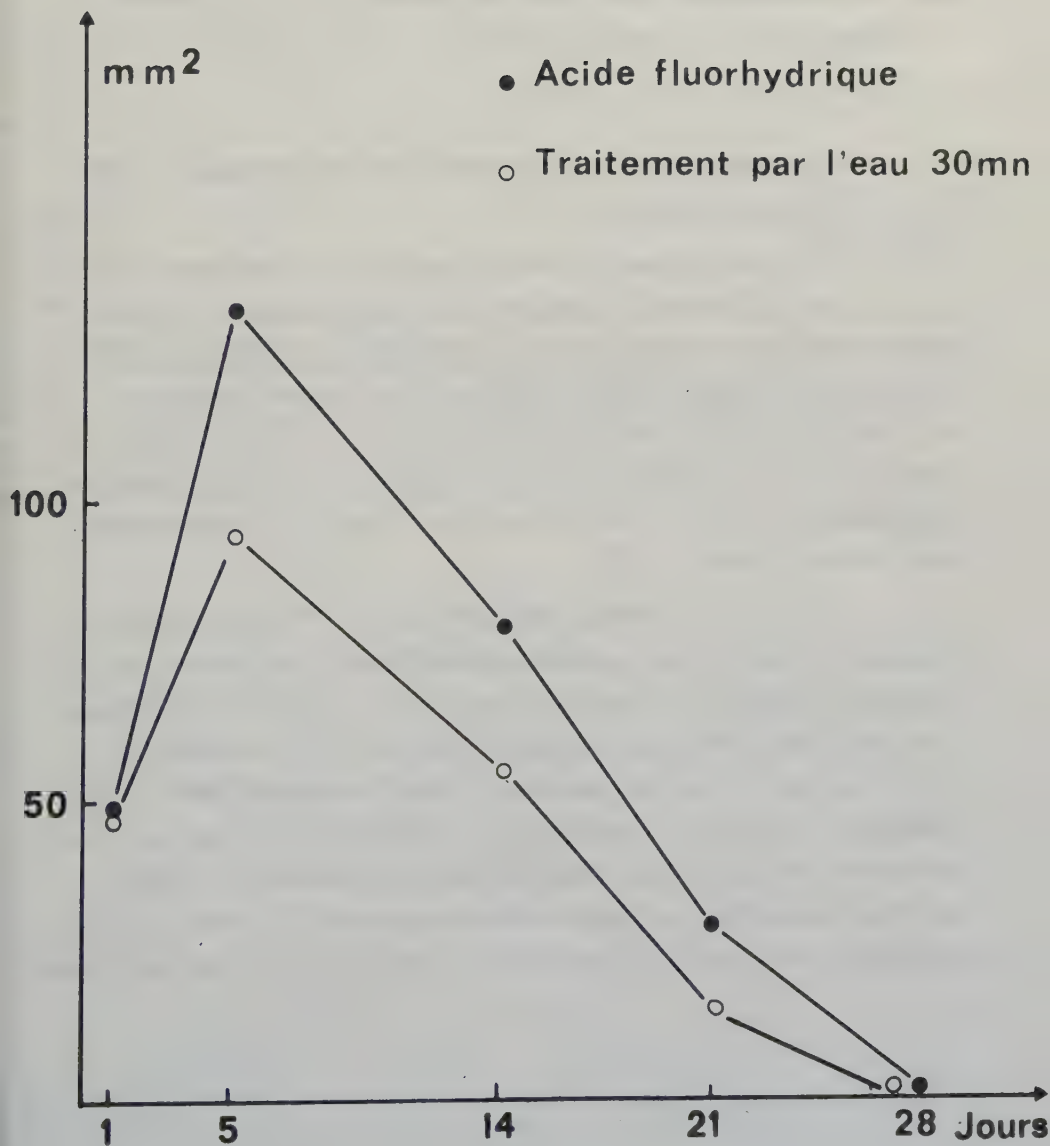
T A B L E A U N° 6

Lavage avec 1 litre/30 mn d'eau distillée à température ambiante

Temps après contact avec H.F.	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	47,5 ± 1,4	49,3 ± 1,3	N.S.
5 jours	94,2 ± 4,8	132 ± 8	p ≤ 0,01
14 jours	55 ± 2,6	79,2 ± 4,6	p ≤ 0,01
21 jours	15,4 ± 1,2	29,0 ± 1,6	p ≤ 0,001
28 jours	0,5 ± 0,2	2,1 ± 0,5	p ≤ 0,02

Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 7



b- Eau à température de 4°C

L'efficacité de l'eau à 4°C est légèrement supérieure à celle de l'eau à température ambiante, mais elle n'est pas statistiquement significative (tableau n° 7). L'effet bénéfique du froid se manifeste essentiellement durant les 5 premiers jours par une diminution de l'oedème et de l'hyperhémie (tracé n° 8).

c- Solution saturée de bicarbonate de sodium à température ambiante

Le lavage par le bicarbonate de sodium amène au 5e jour une légère amélioration non significative à l'analyse statistique (tableau n° 8), alors que l'efficacité de l'eau reste toujours significative. Nous devons signaler dans cet essai qu'à partir de ce moment les trois courbes tendent à se rejoindre, l'évolution des lésions traitées se rapproche de celle de la brûlure par l'acide fluorhydrique sans lavage (tracé n° 9).

Ceci est d'ailleurs confirmé par l'aspect macroscopique. En effet les croûtes apparaissent plus dures et plus épaisses. D'après de nombreux travaux (41), cette induration peut gêner la contraction de la plaie et retarder la cicatrisation. D'autres auteurs (20,28,31) accusent même la chaleur émise lors de la réaction de neutralisation par le bicarbonate de sodium qui dans ce cas aggraverait la lésion par des phénomènes de vasodilatation ouvrant la voie à la pénétration de l'acide fluorhydrique dans les couches profondes.

T A B L E A U N° 7

Lavage avec 1 litre/30 mn d'eau glacée à 4°C

ps après act avec H.F.	Eau distillée à température ambiante	Eau glacée à 4°C	H.F. 40 %	P
heure	49,5 ± 1,3	51,5 ± 0,8	48,9 ± 0,6	
jours	84 ± 3,1	70 ± 5,2	113,7 ± 3,2	E/HF p ≤ 0,001 EG/HF p ≤ 0,001 E/HG N.S.
jours	44	38	79,5	
jours	9	8,3	9,1	
jours	3,4	3	3,5	

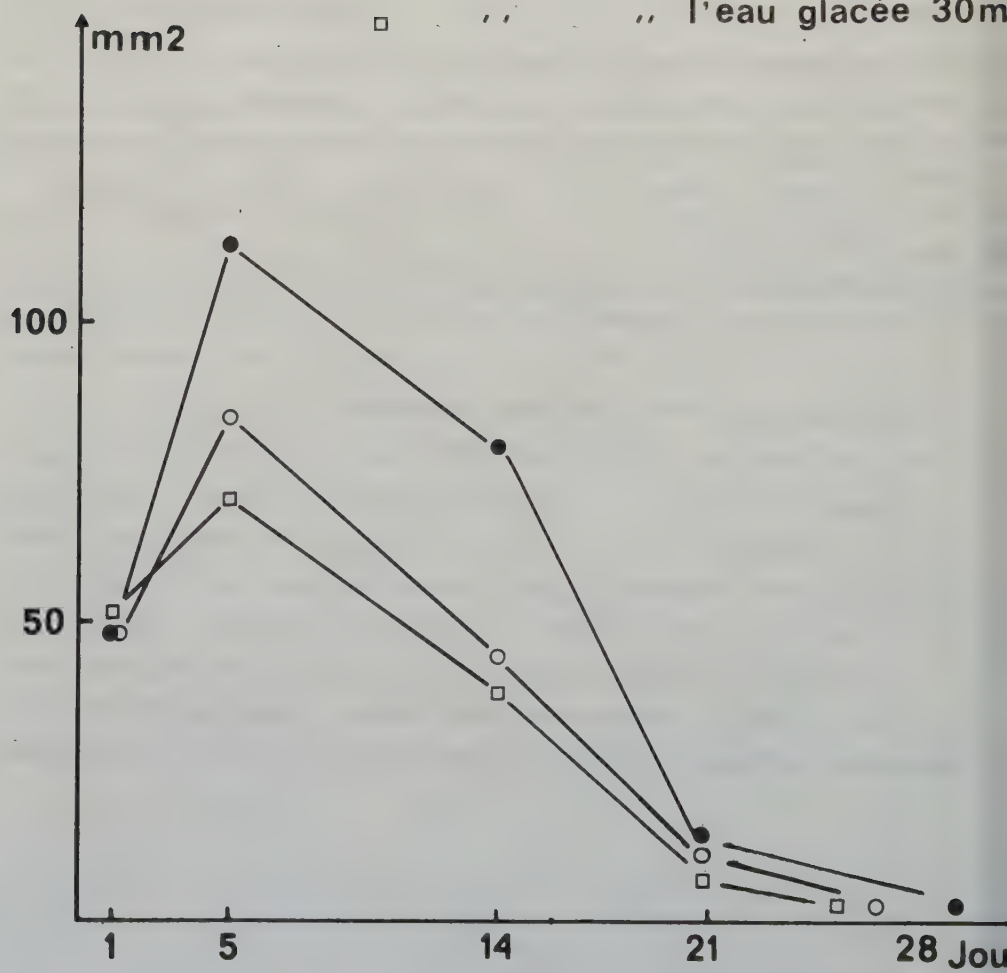
Valeurs planimétriques en mm².

TRACE N° 8

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30 mn

□ " " " l'eau glacée 30 mn



T A B L E A U N° 8

Lavage avec 1 litre/30 mn d'une solution saturée de
Bicarbonate de sodium à température ambiante

Temps après contact avec H.F.	Eau distillée à température ambiante	Solution de bicar- bonate de sodium saturée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	50,2 ± 2,8	49,2 ± 4,4	50 ± 2,1	
5 jours	92 ± 3	107,5 ± 6,4	120,5 ± 1,4	Eau/HF $p \leq 0,001$ Bic/HF NS Eau/Bic NS
14 jours	75	81,5	94,5	
21 jours	1	2,7	1,5	
28 jours	0	0	0	

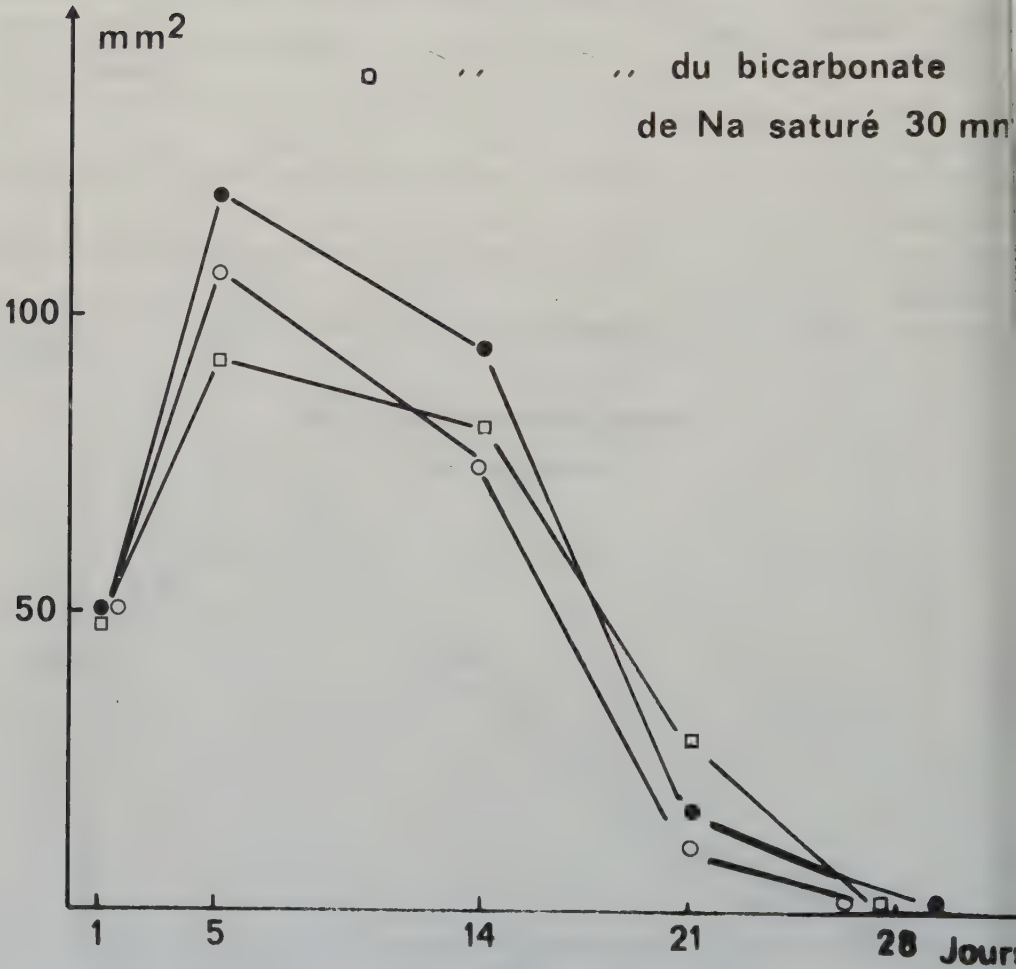
Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 9

● Acide fluorhydrique

□ Traitement par l'eau 30 mn

○ " " " " du bicarbonate
de Na saturé 30 mn



d- Solution saturée de sulfate de magnésium à température de 4°C

L'étude planimétrique montre une amélioration certaine avec le sulfate de magnésium glacé. Elle est même supérieure au lavage à l'eau seule (tracé n° 10).

Les réactions inflammatoires sont retardées, la couronne oedémateuse n'apparaît qu'au bout de 3 heures. Au 5e jour les croûtes sont minces avec dépression centrale profonde. La zone périlésionnelle est parfaitement plane.

De tous les lavages le sulfate de magnésium en solution glacée semble le plus efficace. Le délai de cicatrisation est avancé de 5 à 7 jours environ par rapport aux témoins.

A l'analyse statistique si l'efficacité sur la brûlure par l'acide fluorhydrique de l'eau d'une part et du sulfate de magnésium d'autre part est hautement significative, l'amélioration légèrement supérieure observée avec le sulfate de magnésium n'est pas significative par rapport à l'eau seule (tableau n° 9).

e- Alcool à 70° à température de 4°C

Durant les trois premiers jours l'alcool et l'eau produisent le même effet, ensuite la brûlure réagit intensément avec l'alcool en donnant à partir du 5e jour des croûtes suintantes à contour boursoufflé. Cependant ces manifestations restent superficielles car l'examen histologique montre même une légère amélioration des lésions en profondeur. Cette réaction est brève et les tracés planimétriques relevés sont très proches l'un de l'autre (tracé n° 11), ce qui est d'ailleurs confirmé par l'analyse statistique qui montre des résultats, dans les deux cas, seulement significatifs (tableau n° 10).

T A B L E A U N° 9

Lavage avec 1 litre/30mm d'une solution de Sulfate de magnésium saturée à température 4°C

Temps après contact avec H.F.	Eau distillée à température ambiante	Solution SO_4Mg glacée	H.F. 40 %	P
1 heure	$47,8 \pm 2,6$	$43,7 \pm 3,2$	$49,9 \pm 1,9$	
5 jours	$103,7 \pm 9,1$	$83,7 \pm 9,8$	146	Eau/HF $p \leq 0,01$ Mg/HF $p \leq 0,001$ Eau/Mg N.S.)
14 jours	65	55	70,5	
21 jours	3,7	2,2	8,5	
28 jours	1	0	1,1	

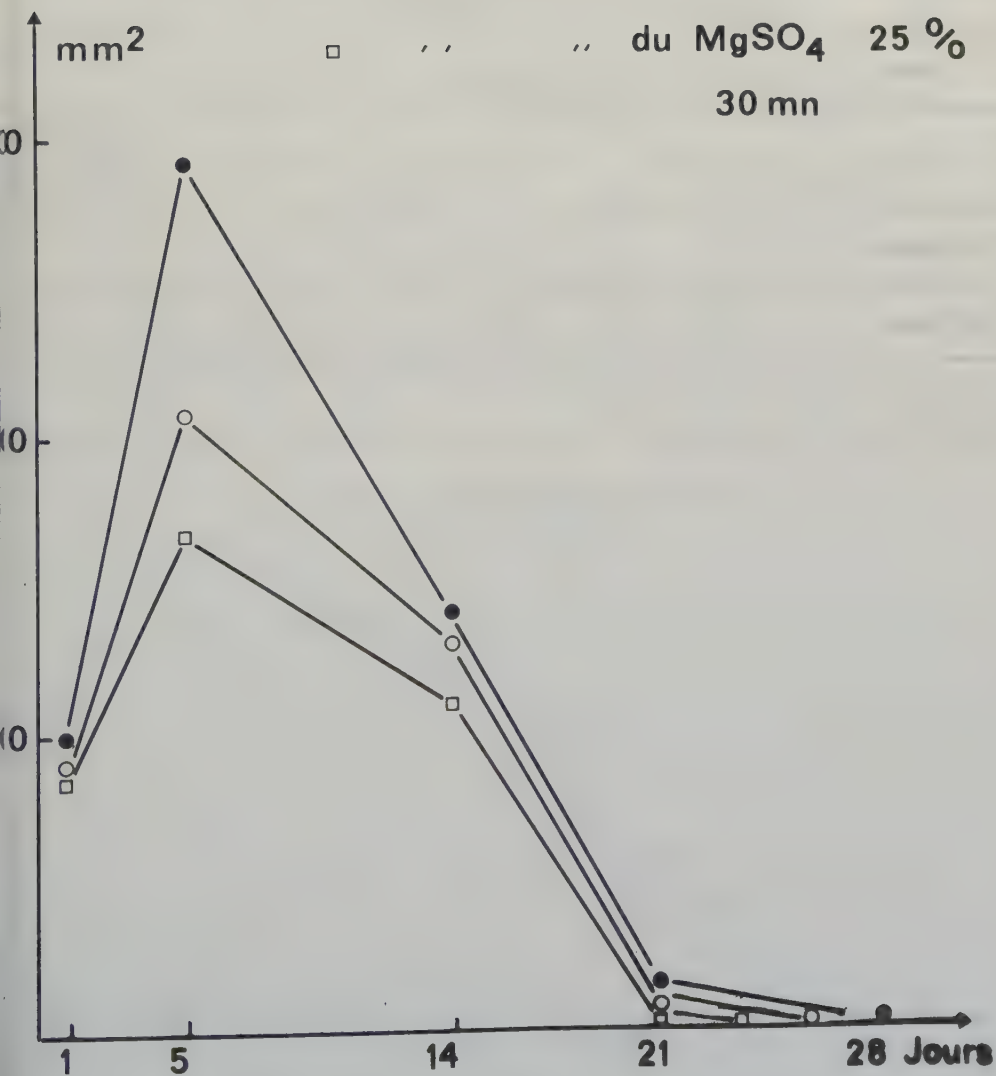
Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 10

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30 mn

□ " " du MgSO_4 25 %
30 mn



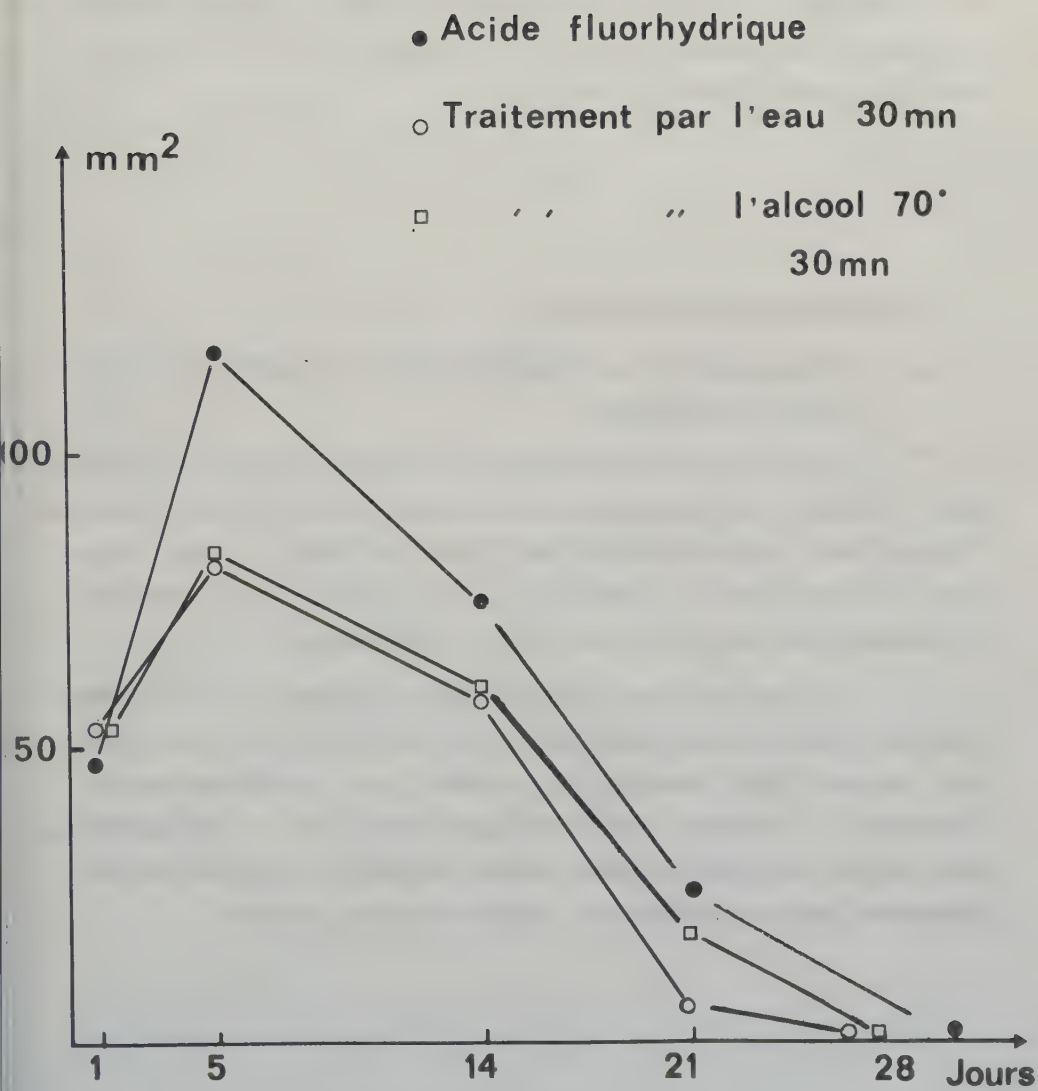
T A B L E A U N° 10

Lavage avec 1 litre/30 mn d'alcool à 70° glacé

Temps après contact avec H.F.	Eau distillée à température ambiante	Alcool 70° glacé	H.F. 40 %	P
1 heure	53,2 ± 3,7	53,8 ± 4,0	47,3 ± 1,3	
5 jours	81,5 ± 9,2	82,7 ± 4,9	117,5 ± 9,3	Eau/HF p≤0,05 Alc/HF p≤0,02 Eau/Alc NS
14 jours	58	60,5	75	
21 jours	6,5	18	10,5	
28 jours	1,5	2	4	

Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 11



f- Solution de Triéthanolamine à 5 %

Solution trihydroxyaminométhane (THAM) à 10 %

Les résultats obtenus avec les deux produits sont sensiblement comparables ou légèrement inférieurs à ceux apportés par l'eau. Ils ont des valeurs hautement significatives par rapport à l'acide fluorhydrique seul (tableaux n°s 11, 12). Nous avons constaté cependant que l'aspect des lésions est même moins favorable en particulier avec l'éthanolamine qui donne des plaies suintantes à contour irrégulier se cicatrisant mal (tracés n°s 12, 13).

2) Résultats histologiques

a- Plaie observée une heure après le contact avec l'acide fluorhydrique

Sur les plaies prélevées une heure après le contact avec l'acide fluorhydrique, nous n'avons pas cru devoir étudier l'effet des liquides autres que l'eau car nous avons constaté dans nos essais antérieurs qu'à ce stade de la brûlure la composition des solutions a peu d'importance.

Le lavage même d'une durée supérieure (30 minutes) n'apporte pas plus d'amélioration du point de vue histologique. Un seul fait important à signaler est la diminution de l'atteinte du réseau conjonctif périvasculaire et périnerveux. Les fibres collagènes apparaissent seulement gonflées et ne présentent pas une véritable dégénérescence homogène.

T A B L E A U N° 11

Lavage avec 1 litre/30 mn d'une solution de triéthanolamine à 5 %
à température ambiante

Temps après contact avec H.F.	Eau distillée à température ambiante	Solution de Triéthanolamine à 5 %	H.F. 40 %	P
1 heure	49,3 ± 0,9	50,3 ± 2,2	50,5 ± 0,4	
5 jours	95,2 ± 3,5	99,2 ± 9,1	127,2 ± 5,2	Eau/HF $p \leq 0,01$ Eth/HF $p \leq 0,05$ Eau/Eth. NS
14 jours	72,2	75	87	
21 jours	16,3	19,6	19,5	
28 jours	0,5	1,7	2,4	

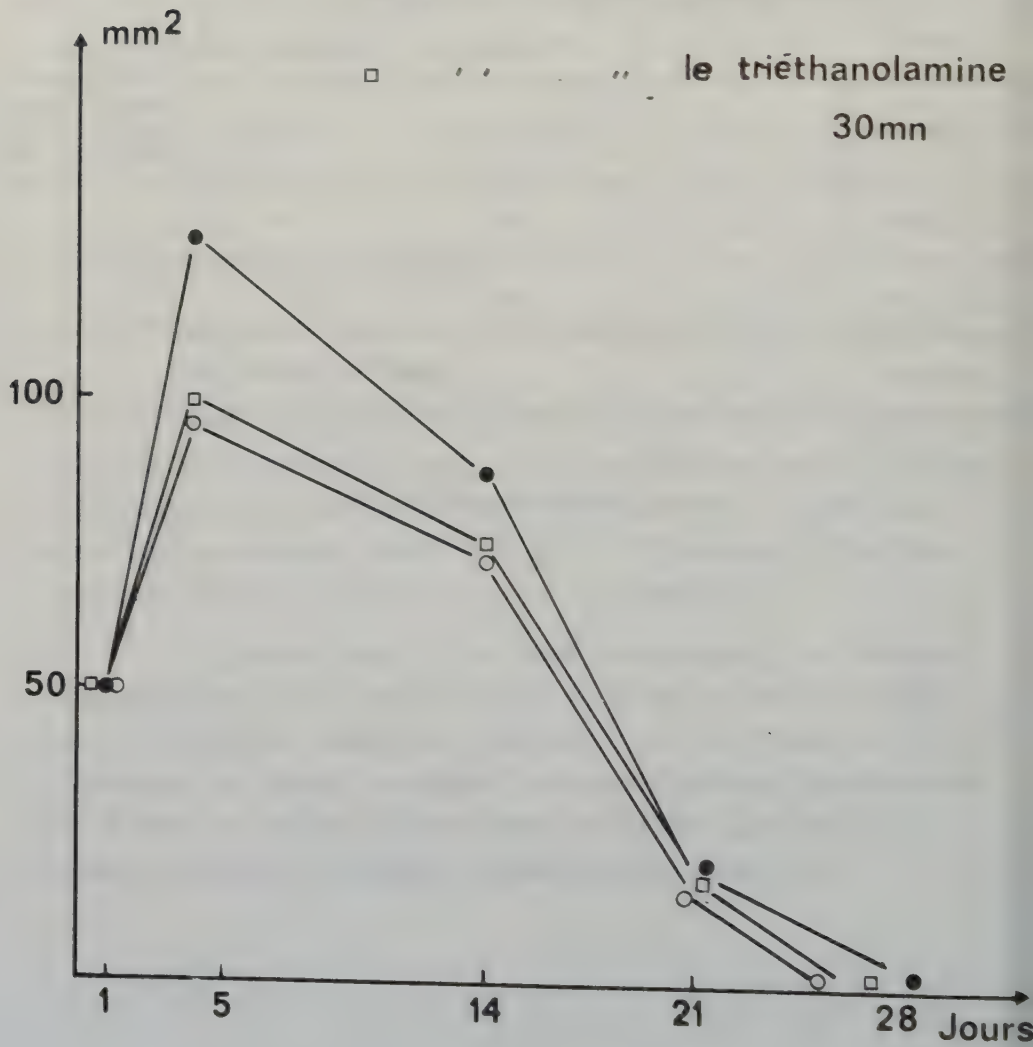
Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 12

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30mn

□ " " " le triéthanolamine
30mn



T A B L E A U N° 12

Lavage avec 1 litre/30 mn d'une solution de
THAM à 10 % à température ambiante

Temps après contact avec H.F.	Eau distillée à température ambiante	Solution THAM à 10 %	H.F. 40 %	P
1 heure	$49 \pm 1,8$	$49,3 \pm 2,7$	$50,25 \pm 0,5$	
5 jours	$93,7 \pm 1,9$	$99,5 \pm 8,6$	$143,2 \pm 7,5$	Eau/HF $p \leq 0,05$ Tham/HF $p \leq 0,05$ Tham/Eau NS
14 jours	51,5	62	78	
21 jours	23	15,5	31	
28 jours	0,15	0,25	4	

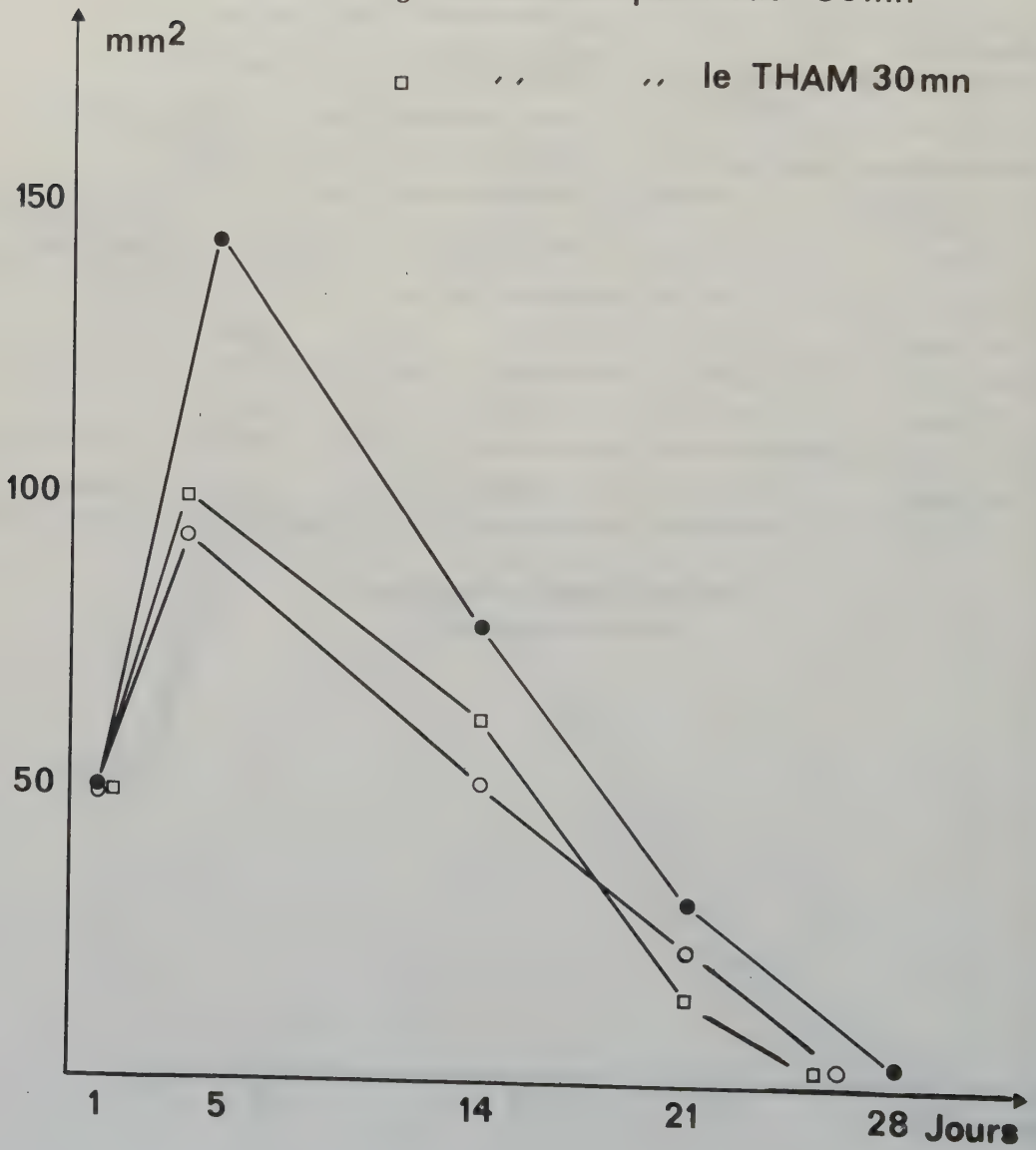
Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 13

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30mn

□ " " " le THAM 30mn



b- Plaie observée 5 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

. Eau à température ambiante et à 4°C

Qu'elle soit à température ordinaire ou à 4°C l'eau semble seulement diminuer l'extension de la lésion. Sur le plan histologique l'épiderme paraît mieux respecté. Il se détache en lambeaux au lieu d'être incorporé dans la masse nécrotique.

L'atteinte vacuolaire de l'hypoderme est moins délabrante. Les lésions musculaires sont également moins accentuées avec conservation partielle des stries. Si la gaine périnerveuse est toujours fibreuse elle n'est pas mutilante.

. Solution de bicarbonate de sodium saturée à température ambiante

En comparaison avec des lésions provoquées avec l'acide fluorhydrique seul, l'atteinte est plus superficielle ne touchant pas le muscle dorsal.

Dans la zone sous-aponévrotique la fibrose est plus structurée avec des fibres collagènes nombreuses et un index cellulaire plus faible ; en profondeur il apparaît un tissu de régénération très vascularisé. Mais ce qui frappe c'est un déplacement vers la surface de la masse des tissus mortifiés constituant l'escarre qui semble ainsi surélevée par rapport au plan épidermique avoisinant.

Au voisinage de la lésion, on doit noter une résorption musculaire macrophagique plus discrète. En somme l'effet bénéfique du bicarbonate de sodium semble être légèrement supérieur à celui de l'eau, tout au moins en ce qui

concerne l'atteinte en profondeur.

. Solution saturée de sulfate de magnésium à température de 4°C

La lésion apparaît plus superficielle et plus focalisée. Les faisceaux conjonctifs du derme profond et de l'hypoderme sont encore reconnaissables et les couches les plus profondes du muscle peaucier ont conservé leurs stries. Le sulfate de magnésium semble avoir neutralisé la pénétration en profondeur de l'acide fluorhydrique ; de ce fait la réaction fibrohistiocytaire de la région sous-aponévrotique est plus discrète, elle aboutit à un socle de fibrose mince et mieux structurée.

. Alcool 70° à température de 4°C

L'atteinte semble également moins forte après lavage à l'alcool. La couche épidermique coagulée reste entière, le derme est à peine homogénéisé, les annexes pilosébacées s'ils apparaissent rétractés, sont encore conservés. Les adipocytes hypodermiques sont encore reconnaissables même s'ils ont perdu leur noyau. Néanmoins le muscle peaucier est complètement coagulé. La région sous-aponévrotique est le siège d'une fibrose encore jeune constituée d'un tissu de granulation, d'histiocytes, de fibroblastes et d'un nombre modéré de néovaisseaux. Les troncs vasculonerveux sont peu modifiés même quand ils sont engainés par une réaction fibreuse. L'hyperacanthose périlésionnelle ainsi que la résorption macrophagique sont moins importantes.

. Solution de triéthanolamine à 5 %

Le lavage par le triéthanolamine n'a pas modifié de façon sensible l'évolution de la brûlure.

. Solution de THAM à 10 %

La lésion elle-même n'est pas modifiée par le THAM qui semble par ailleurs accentuer la réaction inflammatoire exsudative et proliférative autour de la lésion. Peut-être semble-t-il mal toléré par la peau du Rat.

c- Plaie observée 28 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

A ce stade d'évolution l'examen histologique révèle une morphologie tissulaire identique quelle que soit la solution traitante utilisée au départ.

Le lavage a permis d'obtenir une cicatrice plus fibreuse, donc plus solide, sans escarre superficielle comportant moins de cellules inflammatoires et de néovaisseaux. L'épiderme est presque normal, peut-être légèrement déplissé au lieu d'être hyperplasique comme c'est le cas avec l'acide fluorhydrique seul. Autour de la cicatrice, l'hyperacanthose a également régressé : les phénomènes de résorption macrophagique deviennent rares, et l'on voit réapparaître les annexes pilosébacées et les îlots d'adipocytes hypodermiques dans les zones immédiatement adjacentes. Cependant les nerfs et les vaisseaux de la région sous-aponévrotique sont définitivement mutilés et noyés dans de la fibrose.

3) Conclusion

L'efficacité remarquable, confirmée par l'analyse statistique comme très hautement significative (tableau n°13), du lavage à l'eau pendant trente minutes et effectué immédiatement après la création de la brûlure, nous incite à l'associer à d'autres modalités de traitement.

T A B L E A U N° 13

Lavage pendant 1 minute et 30 minutes avec l'eau

Temps de lavage	Acide fluorhydrique 40 %	Eau à température ambiante	P
1 minute	128 ± 5 n = 16	114 ± 2 n = 16	$\downarrow 11 \%$ $p \leq 0,02$
30 minutes	128 ± 3 n = 24	92 ± 3 n = 24	$\downarrow 28 \%$ $p \leq 0,001$
	N.S.	$p \leq 0,001$	

Valeurs planimétriques en mm²

C) Lavage 45 minutes après le contact avec l'acide fluorhydrique pendant 30 minutes

1) Résultats macroscopiques

a- Eau à température ambiante

Le lavage à l'eau effectué 45 minutes après la création de la lésion apparaît nettement moins efficace que lorsqu'il est pratiqué immédiatement. La différence constatée n'est plus significative (tableau n° 14) et le temps de cicatrisation n'est pas amélioré (tracés n°s 14, 15).

b- Solution saturée de bicarbonate de sodium à température ambiante

Le lavage avec le bicarbonate de sodium pratiqué dans les mêmes conditions n'a plus aucun effet. La plaie suppure facilement et comme avec l'acide fluorhydrique seul, elle devient très importante au 5e jour de son évolution. L'examen macroscopique montre un nodule induré, globuleux au sein d'un tissu tuméfié et jaunâtre qui adhère au plan musculo-dorsal. Cette similitude avec la brûlure par l'acide fluorhydrique seul est confirmée par l'étude planimétrique où l'on voit se superposer les deux tracés (tracé n° 14).

c- Solution saturée de sulfate de magnésium à 4°C

L'amélioration observée avec le traitement par le sulfate de magnésium glacé quand celui-ci est pratiqué immédiatement n'est plus retrouvée. Dans notre essai les trois courbes d'évolution se confondent ; il n'y a aucune différence entre l'acide fluorhydrique seul, le sulfate de magnésium et l'eau (tracé n° 15).

T A B L E A U N° 14

Lavage avec l'eau 1 litre/30 mn immédiatement et 45 minutes
après le contact avec l'acide fluorhydrique

Temps après contact avec l'acide fluorhydrique	H.F. 40 %	Eau distillée à température ambiante	P
Immédiatement après H.F.	128 ± 3 n = 24	92 ± 3 n = 24	$\downarrow 28\%$ $p \leq 0,001$
45 minutes après H.F.	135 ± 4 n = 12	122 ± 6 n = 12	N.S.
	N.S.	$p \leq 0,001$	

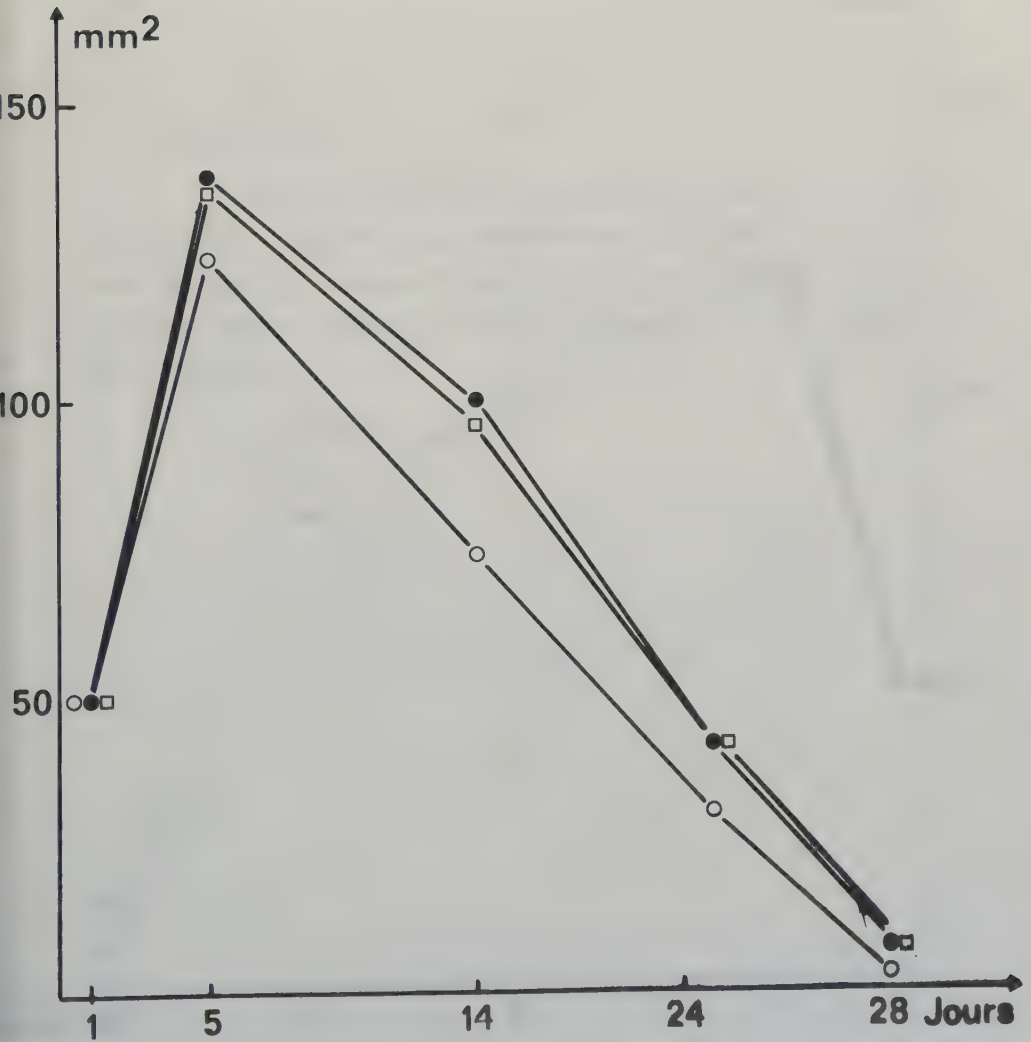
Valeurs planimétriques en mm²

TRACÉ N° 14

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30 mn

□ " " du bicarbonate de Na saturé 30 mn
45mn après HF

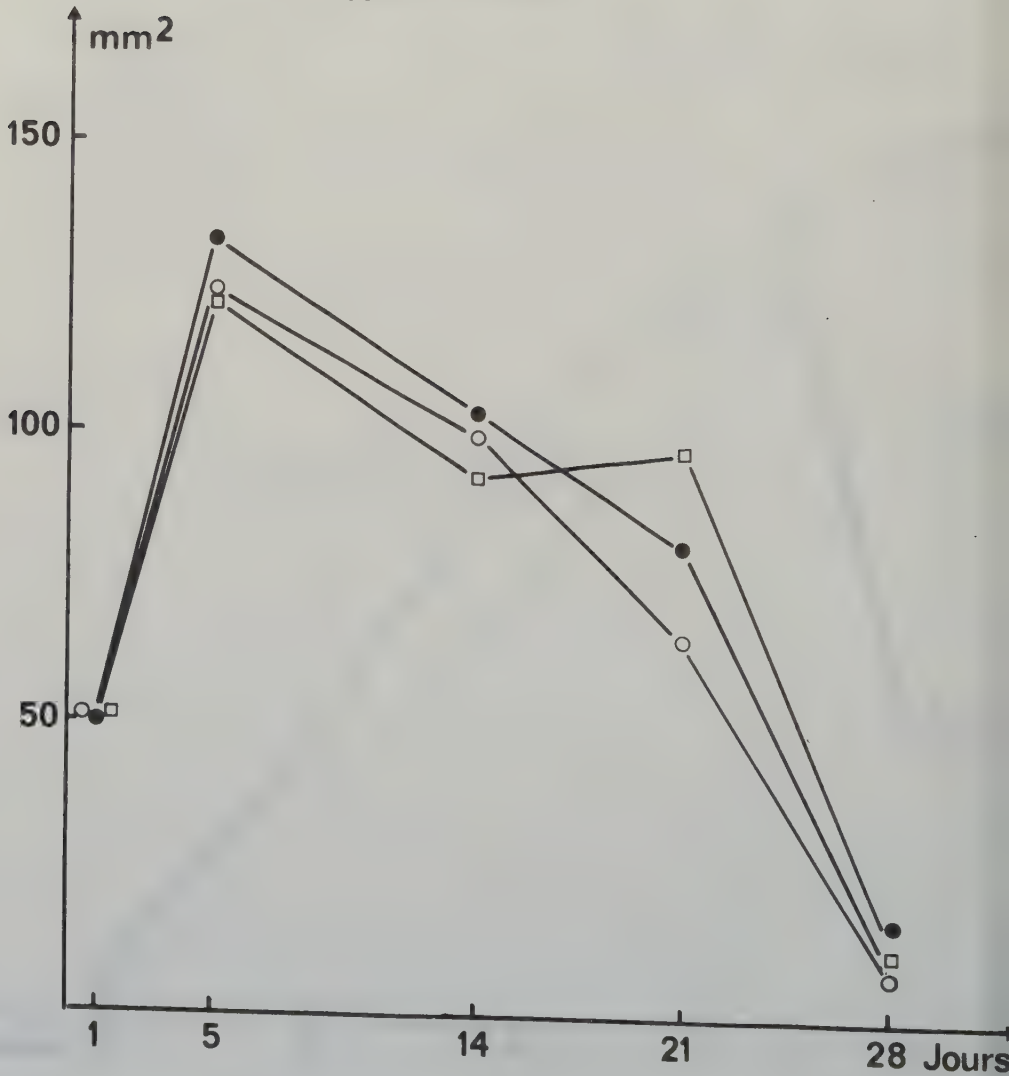


TRACE N° 15

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30mn

□ " " " " du MgSO_4 25% 30mn
45 mn après HF



2) Résultats histologiques

Histologiquement la lésion lavée est comparable à celle provoquée par l'acide fluorhydrique seul. La nécrose tissulaire est quasi totale avec une très importante réaction exsudative et proliférative sous-jacente qui intéresse toute l'épaisseur du plan musculaire dorsal. L'absence du bourgeon de régénération qui débute normalement au 5e jour dans les couches profondes témoigne de la gravité de la lésion.

3) Conclusion

Ces constatations démontrent l'inefficacité d'un traitement effectué trop tardivement. La pénétration de l'acide durant 45 minutes a provoqué de tels délabrements tissulaires qu'un lavage n'a plus aucun effet sur l'évolution de la brûlure.

II - LAVAGE ET INFILTRATIONS

Nous effectuons les infiltrations dans le tissu sous-cutané à 5 mm environ du bord de la plaie en évitant de pénétrer dans l'aponévrose du muscle sous-jacent et en faisant de telle sorte que l'extrémité de l'aiguille soit libre dans le tissu conjonctif lâche. Nous injectons lentement en prenant soin de diriger la pointe de l'aiguille vers la zone en regard de la brûlure.

1) Résultats macroscopiques

a- Hydrocortisone à 1 % par voie sous-cutanée

Nous avons pensé accélérer la guérison de nos brûlures par l'acide fluorhydrique en utilisant l'hydrocortisone sous deux formes : pommade à 1 % et soluté injectable en infiltration par voie sous-cutanée. Dans les deux cas nous effectuons au préalable un lavage à l'eau. Ce mode de traitement a déjà été réalisé par de nombreux auteurs : KLAVIS (37), MATNER (42), SCHARIZER (58), BRANDT et BEHRHOM (8), puis récemment par KLEINE et NATROP (38) qui l'associent à de la hyaluronidase. Tous ont constaté un effet favorable. Certains le préfèrent à la calcithérapie.

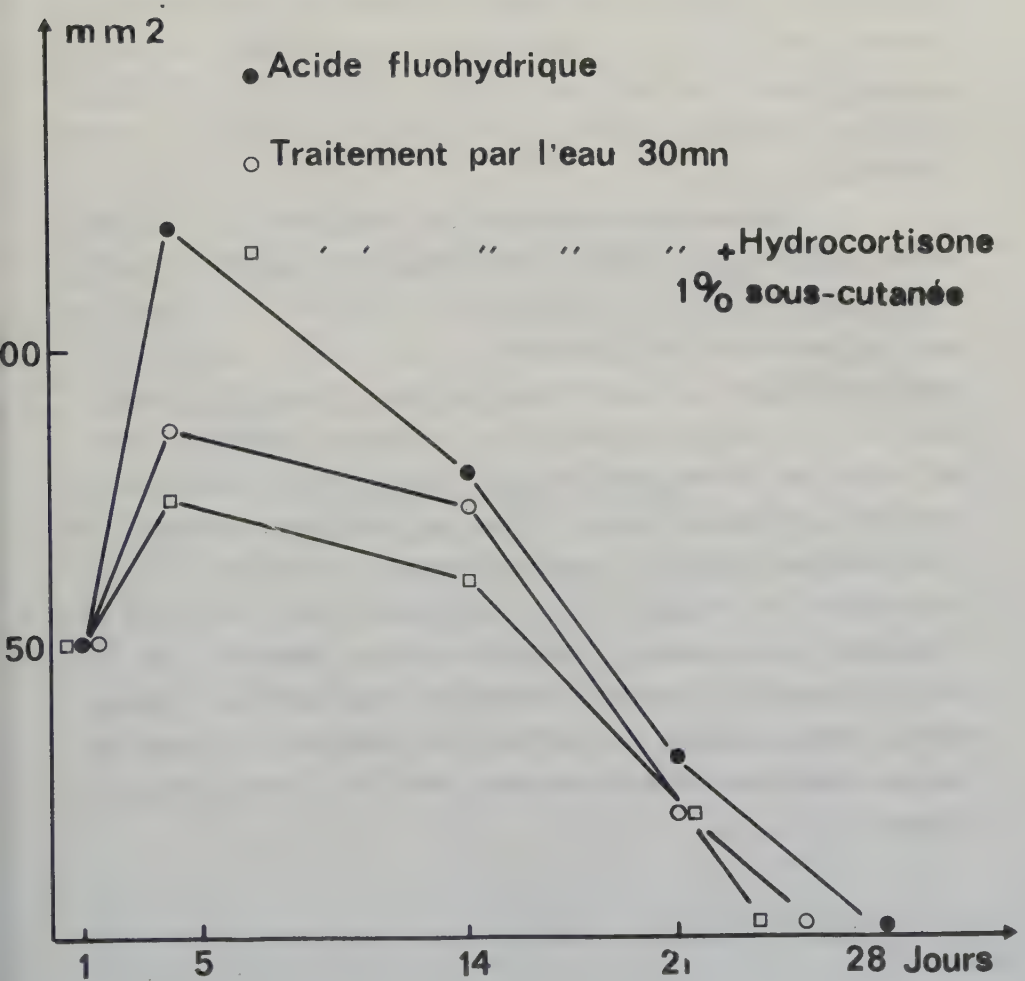
L'hydrocortisone après un lavage à l'eau n'a pas empêché totalement l'inflammation mais amène une nette diminution de la réaction périphérique pendant les premières heures. Le bourrelet oedémateux apparaît plus tardivement. En suivant la courbe d'évolution (tracé n° 16) nous constatons au bout de 7 jours une réduction rapide de la plaie due vraisemblablement à une rétraction tissulaire particulièrement intense. Puis le tracé reprend son profil habituel jusqu'à la cicatrisation complète. L'escarre est souple et mince. Le prélèvement au bout de 4 semaines ne présente pas de particularité notable en surface ou en profondeur.

L'étude planimétrique montre une remarquable efficacité de l'hydrocortisone en infiltration sous-cutanée quand elle

est associée au lavage à l'eau.

A l'analyse statistique la différence est très haute-
ment significative ; celle-ci est moins nette mais encore
hautement significative quand on compare les résultats à ceux

TRACE N° 16



obtenus après un lavage à l'eau seule (tableau n° 15).

L'effet bénéfique de l'association eau-hydrocortisone, supérieure à l'eau seule, se manifeste de façon particulièrement nette durant les deux premières semaines en inhibant les phénomènes d'exsudation et de prolifération leucocytaires

b- Gluconate de calcium à 10 %

Les infiltrations par voie hypodermique autour de la brûlure ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants (tableau n° 16). C'est pourquoi nous avons centré notre étude essentiellement sur des constatations faites après infiltrations par voie sous-cutanée, précédées dans tous les cas par un lavage à l'eau.

L'examen macroscopique est démonstratif ; la première manifestation vasculo-oedémateuse discernable au bout d'une heure atteint son maximum aux environs de 5 heures formant un bourrelet périlésionnel. Au bout de 24 heures les zones nécrotiques se constituent et dans l'ensemble présentent un fond plat sans dépression centrale importante (ce qui n'est pas le cas avec l'acide fluorhydrique seul) et limité par une bordure sèche. Elles se recouvrent ensuite d'un film vernissé jaunâtre d'exsudat donnant naissance à une escarre mince de teinte claire. Après une dizaine de jours chez la plupart des animaux la première croûte commence à se détacher, laissant à découvert le tissu de régénération d'aspect rosé et bourgeonnant, de surface plus réduite. Le temps moyen de cicatrisation est raccourci de 4 à 5 jours environ (tracé n° 17).

T A B L E A U N° 15

Infiltration d'Hydrocortisone à 1 % par voie sous-cutanée
après lavage à l'eau

Temps après contact avec H.F.	Eau + Hydrocortisone à 1 %	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	51,5 ± 1,6	50,6 ± 1,0	50,2 ± 0,8	
5 jours	75 ± 2,5	87,7 ± 2,0	121 ± 5,5	Hyd/HF p ≤ 0,001 Eau/HF p ≤ 0,01 Hyd/Eau p ≤ 0,01
14 jours	51,5	74	79,5	
21 jours	21,5	21,5	31	
28 jours				

Valeurs planimétriques en mm²

T A B L E A U N° 16

Infiltration de gluconate de calcium à 10 %
par voie hypodermique
après lavage à l'eau

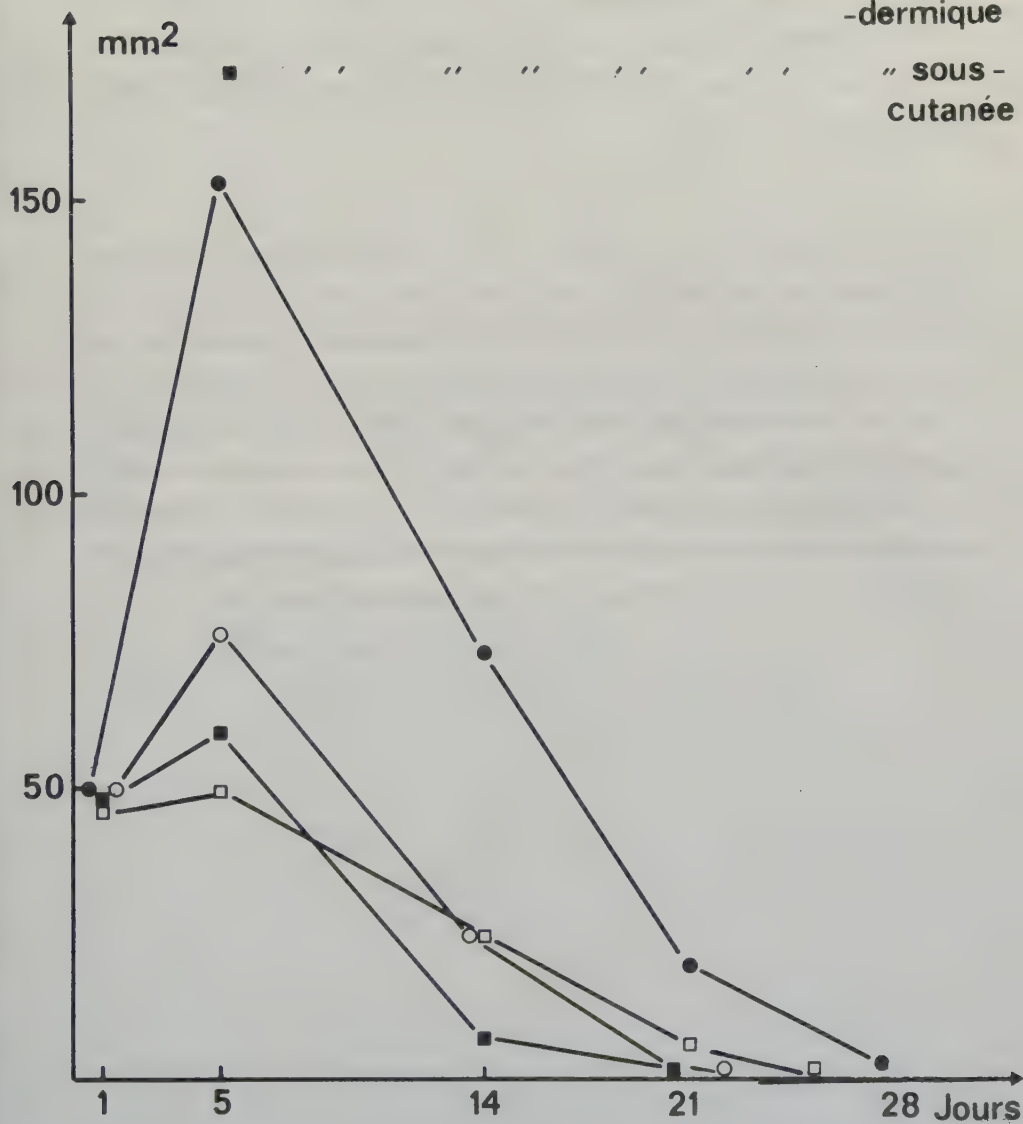
Temps après contact avec H.F.	Eau + Gluconate de calcium à 10 %	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	49,3 ± 0,7	47,5 ± 1,5	48,7 ± 0,7	
5 jours	70 ± 3,3	49,2 ± 1,6	157,3 ± 2,6	Eau/HF $p \leq 0,00$ Gluc/HF $p \leq 0,00$ Eau/Gluc $p \leq 0,01$
14 jours	28,5	24,5	78	
21 jours	9,5	6	11,6	
28 jours				

Valeurs planimétriques en mm²

■ **Traitement par l'eau 30mn**

mm²

**“ sous -
cutanée**



L'étude statistique montre des résultats très hautement significatifs avec l'association eau + gluconate de calcium comparés à ceux obtenus avec l'acide fluorhydrique seul. Il est intéressant de remarquer que le traitement par infiltrations de gluconate de calcium associé à l'eau est ici nettement supérieur à celui obtenu après un lavage à l'eau seule, avec des valeurs encore hautement significatives (tableau n° 17).

Nous devons ajouter que l'infiltration de soluté physiologique de chlorure de sodium dans les mêmes conditions expérimentales n'a pas apporté des résultats favorables, ce qui nous permet d'éliminer l'éventualité d'une dilution de l'acide fluorhydrique dans le tissu sous-cutané par cette modalité thérapeutique. D'autre part, contrairement à ce qu'ont pu constater certains auteurs, les points d'injection du gluconate de calcium guérissent très rapidement et ne sont guère plus visibles après la première semaine.

T A B L E A U N° 17

Infiltration de gluconate de calcium à 10 %
par voie sous-cutanée
après lavage à l'eau

es après tact avec H.F.	Eau + Gluconate de calcium à 10 %	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
heure	48,3 ± 3	50,5 ± 1,9	49 ± 0,6	
6 jours	59,5 ± 5	82,2 ± 5,4	146 ± 4,1	Eau/Gluc p ≤ 0,05 Eau/HF p ≤ 0,001 Gluc/HF p ≤ 0,001
14 jours	7,2	22	68,7	
21 jours	0	2,5	7,2	
28 jours	0	0	1,08	

Valeurs planimétriques en mm²

2) Résultats histologiques

a- Plaie observée 1 heure après le contact avec l'acide fluorhydrique

. Hydrocortisone

L'hydrocortisone atténue tous les signes. L'atrophie épidermique apparaît moins marquée ; elle respecte la continuité de l'assise basale, modifiant à peine la couche de Malpighi. Dans le derme les faisceaux conjonctifs sont le siège d'une turgescence discrète et les gaines pileuses modérément rétractées. En profondeur on distingue de façon encore assez nette les stries musculaires.

. Gluconate de calcium

Le gluconate de calcium n'a pas empêché les altérations rapides qui surviennent durant la première heure. Nous sommes en présence d'une lésion comparable à celle provoquée par l'acide fluorhydrique seul.

b- Plaie observée 5 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

. Hydrocortisone

Tous les stigmates inflammatoires sont atténués ; seule persiste une congestion vasculaire sans oedème. La phase proliférative est quasiment absente. Cependant l'hydrocortisone n'a pas empêché la pénétration de l'acide fluorhydrique

en profondeur : les faisceaux du muscle peaucier sont complètement coagulés et les troncs vasculonerveux sont déjà remaniés par une fibrose débutante.

En réponse à cette réaction inflammatoire plus discrète, l'hyperacanthose périlésionnelle a également diminué d'intensité, ainsi que la résorption macrophagique musculaire, qui chez certains animaux paraît même complètement arrêtée.

. Gluconate de calcium

Le gluconate de calcium a neutralisé dans une certaine mesure la pénétration de l'acide fluorhydrique dans les tissus. Les annexes pilosébacées sont encore reconnaissables. L'hypoderme présente une vacuolisation modérée au lieu d'être complètement coagulée comme c'est le cas avec l'acide fluorhydrique seul. On doit signaler la discrétion de l'oedème ainsi que de l'afflux de leucocytes polynucléaires dans le conjonctif sous-aponévrotique aussi bien en regard de la lésion qu'à la périphérie. En profondeur les faisceaux du muscle peaucier conservent leurs stries malgré une modification de l'affinité tinctoriale. La réaction fibrohistiocyttaire de la région sous-aponévrotique ne semble pas modifiée. Les troncs nerveux sont engainés par une réaction fibreuse discrète.

. Soluté physiologique de chlorure de sodium

Avec le soluté physiologique à température ambiante, l'atteinte tissulaire est aussi importante qu'avec l'eau. Il s'agit d'une destruction totale de toutes les couches de la peau y compris les faisceaux musculaires accompagnée d'une réaction histiocytaire intense de la zone sous-aponévrotique.

c- Plaie observée 28 jours après le contact avec l'acide fluorhydrique

. Hydrocortisone

La diminution de la réaction inflammatoire constatée dès la première heure aboutit à une cicatrice plus fine, plus souple, recouverte d'un épiderme qui est restauré intégralement. Les autres couches de la peau sont remplacées par une fibrose plus mince qui est composée de fibres collagènes grêles sans éléments inflammatoires sous-jacents reposant directement sur une lame conjonctive lâche. La cicatrice elle-même est moins large et du point de vue histologique la transition avec les zones saines avoisinantes se fait plus rapidement.

. Gluconate de calcium

A un degré moindre, le gluconate de calcium a apporté la même amélioration due vraisemblablement à son effet neutralisant.

3) Conclusion

En infiltration l'hydrocortisone s'avère être le produit le plus efficace grâce à ses propriétés antiinflammatoires.

Le gluconate de calcium dans une certaine mesure inactive l'effet nocif de l'acide fluorhydrique dans les couches profondes.

Ces constatations nous font mieux comprendre la raison pour laquelle de nombreux auteurs préconisent l'association de ces deux traitements. Cependant il est nécessaire dans tous les cas d'y associer un lavage immédiat à l'eau.

III - INFILTRATIONS SANS LAVAGE PREALABLE A L'EAU

- Résultats macroscopiques et histologiques

. Gluconate de calcium à 10 %

Si le gluconate de calcium en infiltration associé au lavage à l'eau montre une efficacité certaine, il est sans effet quand il est administré seul. L'aspect macroscopique semble même aggravé avec une croûte plus épaisse et une atteinte plus profonde jusqu'au muscle dorsal, formant un véritable nodule globuleux. Histologiquement les altérations ne sont guère différentes de celles provoquées par l'acide fluorhydrique seul.

. Phentolamine

Ergotamine

Parmi les substances qui s'opposent aux médiateurs intervenant dans le processus inflammatoire, nous avons voulu vérifier l'effet immédiat de la phentolamine et de l'ergotamine sur les réactions vasculo-oedémateuses de la première phase. En l'absence de traitement à l'eau ces deux produits n'ont aucun effet.

IV - LAVAGE ET POMMADE

L'onction avec la pommade se fait toujours après un lavage immédiat à l'eau pendant 30 minutes. La brûlure est séchée à l'aide de papier filtre ; sa surface et sa périphérie sont enduites avec la pommade à étudier.

1) Résultats macroscopiques

a- Vaseline goménolée à 5 % + Gluconate de calcium 10 %

L'essence de Niaouli est connue comme un topique couramment utilisé pour le pansement des brûlures et nous a donné des résultats favorables avec les acides chlorhydrique, bromhydrique et iodhydrique (52). Ces bons résultats sont vraisemblablement dus à un effet superficiel car avec l'acide fluorhydrique l'effet bénéfique ne s'observe de façon significative que s'il est associé à du gluconate de calcium à 10 %. Les réactions oedémateuses surviennent plus tardivement, les croûtes deviennent plus minces et plus souples, la dépression centrale moins importante. La zone périlésionnelle présente souvent des irritations de surface. L'examen des prélèvements confirme que l'atteinte est superficielle avec une zone sous-cutanée intacte. Certains animaux présentent un raccourcissement du temps de cicatrisation.

Le gomenol associé au gluconate de calcium et au lavage à l'eau montre une efficacité remarquable (tracé n°18). A l'étude statistique des résultats planimétriques, celle-ci apparaît très hautement significative (tableau n° 18).

T A B L E A U N° 18

Vaseline goménolée à 5 % + Gluconate de Calcium à 10 %
après lavage à l'eau

Temps après contact avec H.F.	Eau + Goménol 5% + Gluconate de Calcium 10 %	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	52,5 ± 2,1	51,8 ± 2,9	50,9 ± 0,6	
5 jours	81,7 ± 2,9	90,7 ± 5,1	140,7 ± 6,1	Eau/HF p ≤ 0,001 Gom/HF p ≤ 0,001 Eau/Gom N.S.
14 jours	12	32	75,5	
21 jours	5	9,5	15,2	
28 jours	0,5	2,5	2,5	

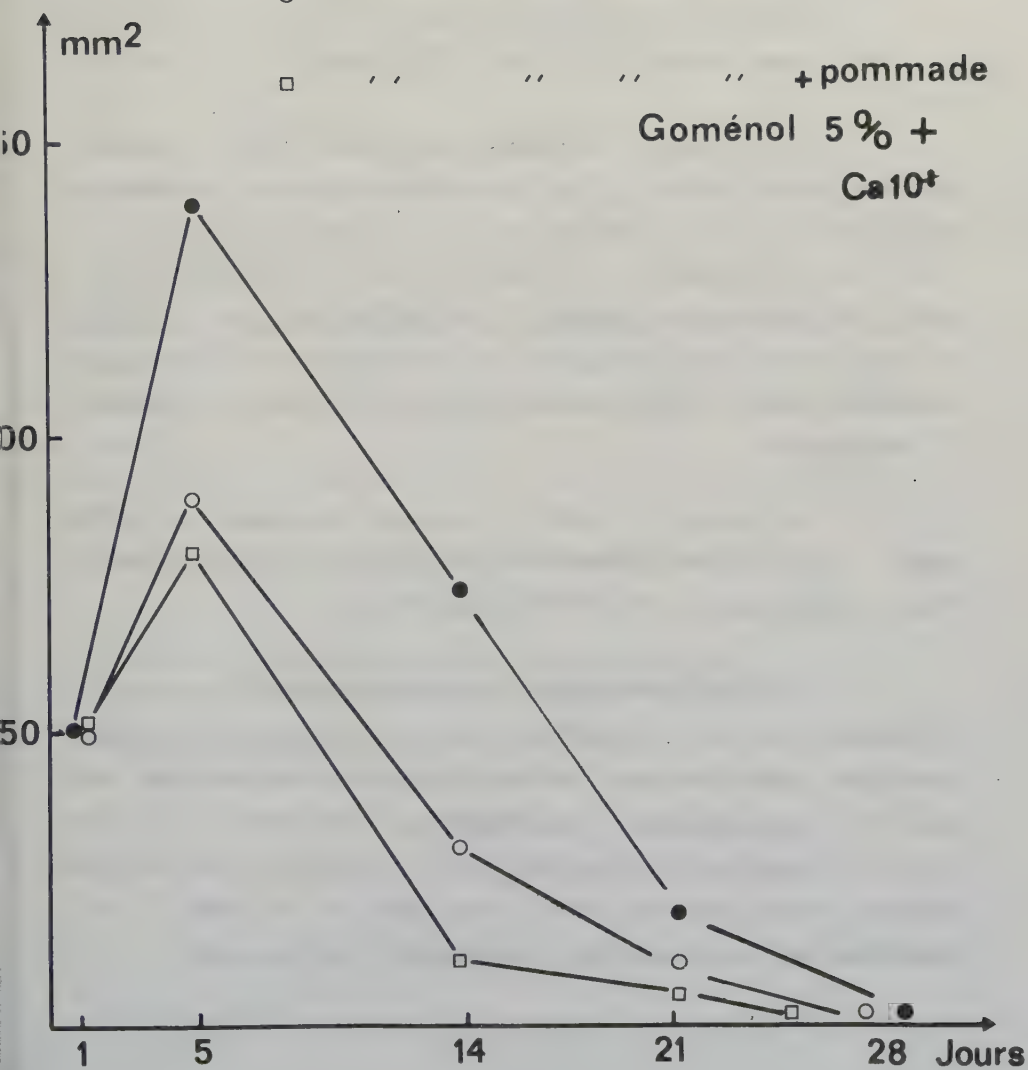
Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 18

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30mn

□ " " " " " " + pommade
Goménol 5% +
Ca¹⁰⁺



b- Pommades de prométhazine et d'ergotamine

En nous appuyant sur les travaux de ROCHA E SILVA (55) cités dans le chapitre II, il nous a semblé intéressant d'étudier des substances qui peuvent s'opposer à l'action des médiateurs intéressés dans le processus inflammatoire. Rappelons qu'il s'agit essentiellement de l'histamine et des catécholamines.

Comme antihistaminique nous avons choisi la prométhazine, comme sympatholytiques l'ergotamine et la phentolamine.

Le processus inflammatoire apparaît plus marqué quand la plaie lavée à l'eau est enduite avec la pommade de prométhazine. Il se caractérise par l'apparition précoce d'un liseré blanchâtre d'exsudat et d'afflux leucocytaire doublé de phénomènes congestifs et oedémateux. Ces réactions qui sont aussi retrouvées avec le lavage à l'eau seule sont retardées quand on lui associe une onction avec une pommade à l'ergotamine.

Au bout de 5 jours il persiste toujours une différence : la plaie traitée par la prométhazine est recouverte d'une croûte plus rétractée et plus dure.

Du point de vue planimétrique l'adjonction de l'antihistaminique ou du sympatholytique n'a pas apporté d'amélioration. Dans les deux cas la diminution des surfaces brûlées est "très hautement significative" (tableau n° 19, tracé n° 19) comme celle observée avec l'eau seule. La triéthanolamine étant présente dans l'excipient de la crème à la prométhazine, ceci confirme son manque d'efficacité.

T A B L E A U N° 19

Crème de Prométhazine à 1 %⁺ et Formade à l'Ergotamine à 10 mg %⁺⁺

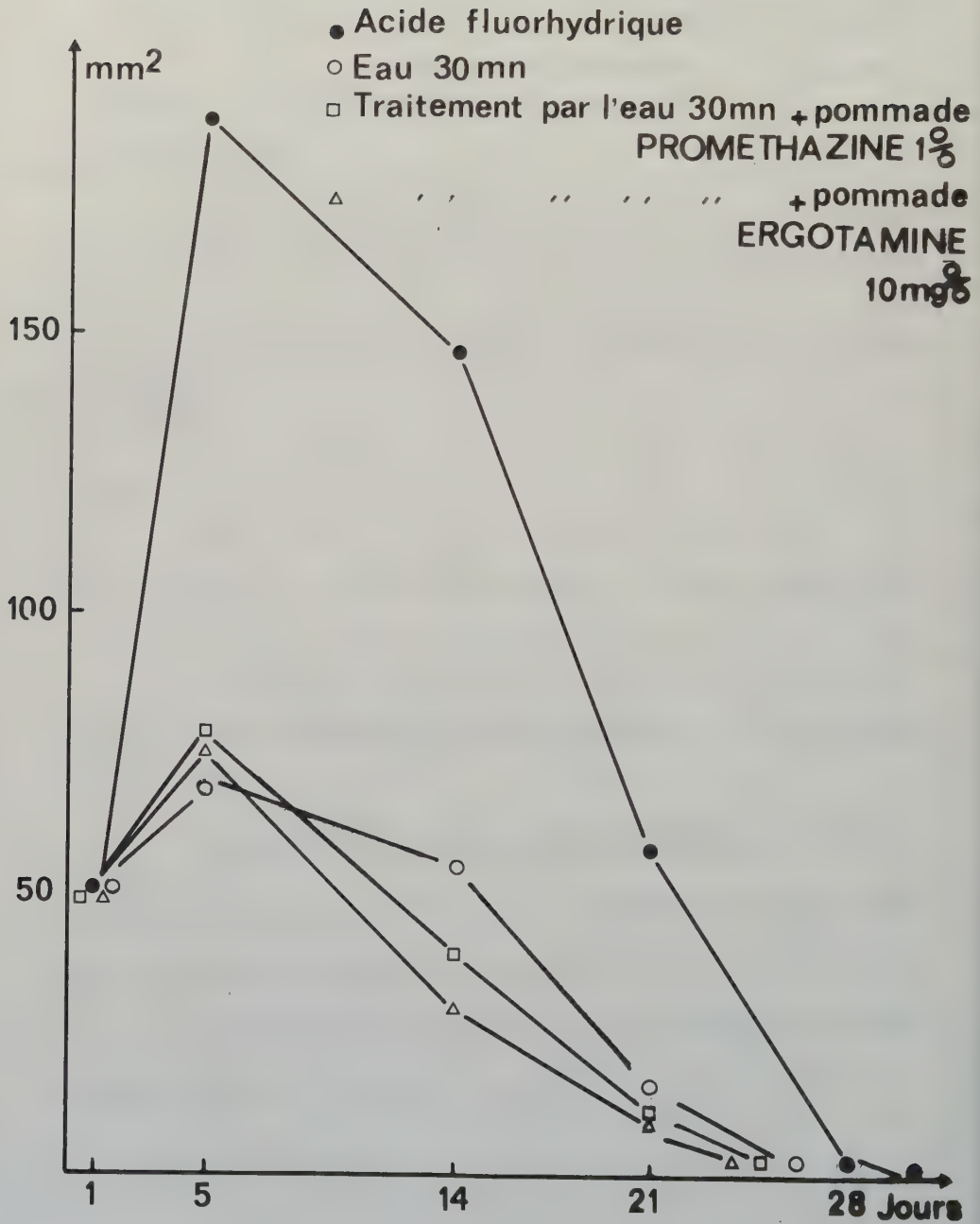
Temps après contact avec H.F.	Eau + Prométhazine à 1%	Eau + Ergotamine à 10 mg %	H.F. 40 %	P
1 heure	50,5 ± 0,7	50,3 ± 0,7	50,4 ± 0,4	
5 jours	78,5 ± 1,9	75,7 ± 4,1	188,7 ± 4,7	Pro/Gy N.S. Pro/HF p 0,001 Er/HF p 0,001
14 jours	39	29	146	
21 jours	11	9,5	58	
28 jours				

Valeurs planimétriques en mm²

+ Formule : Prométhazine 0,625 - Acide stéarique 6 -
Triéthanolamine 2,34 - Eau distillée 22,260

⁺⁺ Excipient : lanovaseline

TRACE N° 19



c- Pommade de Phentolamine (Régitine) à 0,2 %

La phentolamine en pommade dans la lanovaseline est efficace si l'on compare les plaies avec celles provoquées par l'acide fluorhydrique seul. Par contre avec l'eau les mesures planimétriques relevées tout au long de l'évolution sont peu différentes, les deux tracés se confondent plus ou moins (tracé n° 20). On note cependant à la première semaine une atténuation des réactions inflammatoires amenant une croûte mince à contour net et peu incurvé.

L'étude statistique montre une amélioration seulement significative entre les lésions lavées à l'eau et traitées par la régistine et celles provoquées par l'acide fluorhydrique seul ; mais elle n'est pas supérieure de façon significative au lavage à l'eau (tableau n° 20).

d- Pommade à l'hydrocortisone à 1 %⁺

Selon FLANDRE et DAMON (29) l'hydrocortisone à faible dose atténue les phénomènes inflammatoires précoces. Elle ralentit l'afflux des polynucléaires et permet ainsi l'apparition plus rapide du tissu cicatriciel.

⁺ Formule : Acétate d'hydrocortisone 0,500 - Vaseline 12,3 - Lanoline 37,2.

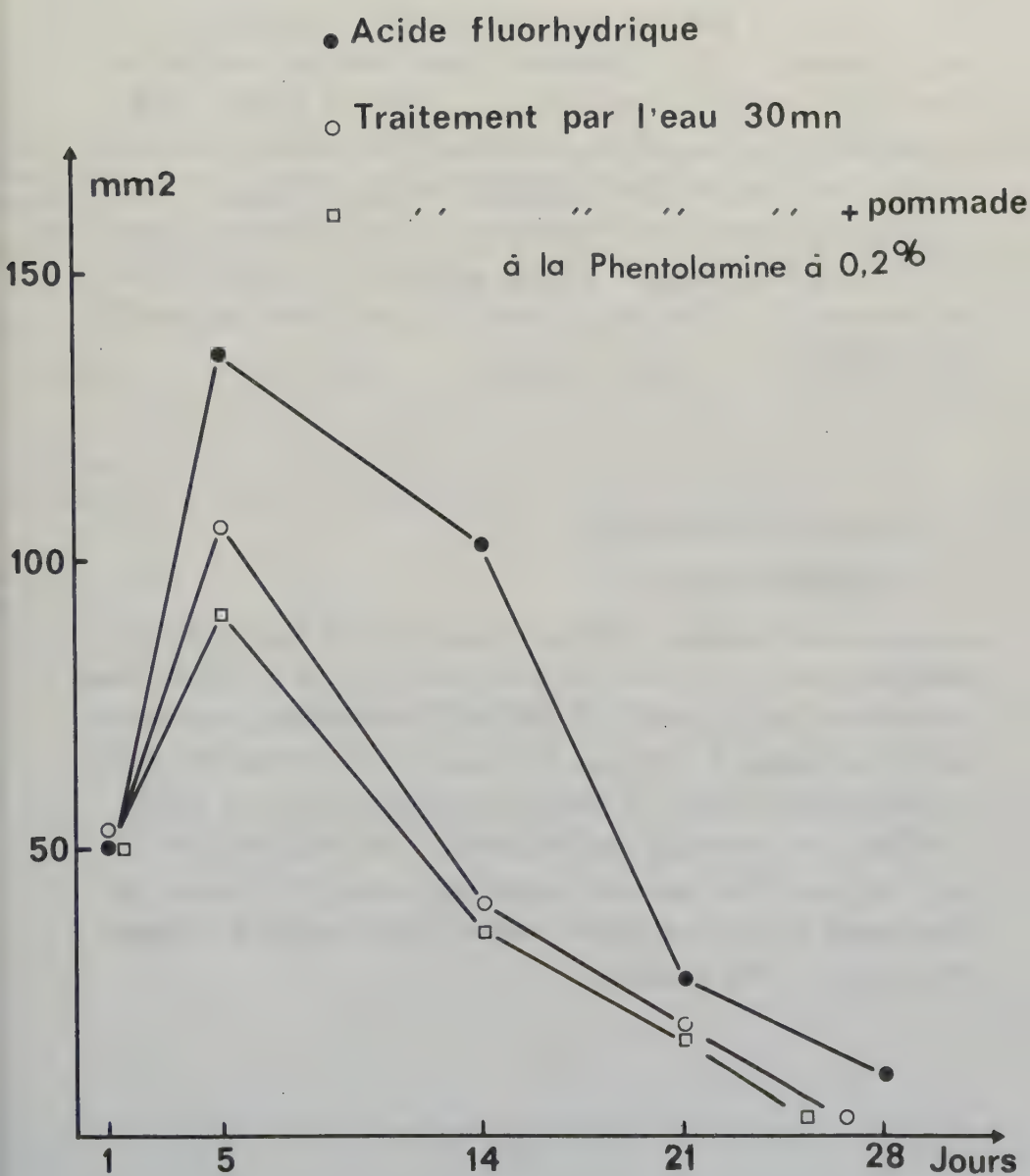
T A B L E A U N° 20

Pommade de Phentolamine à 0,2 %

Temps après contact avec H.F.	Eau + Phentolamine à 0,2 %	Eau distillée à température ambiante	H.F. 40 %	P
1 heure	50,8 ± 0,6	52,7 ± 1,9	50 ± 1,3	
5 jours	90,7 ± 8,3	106,5 ± 6,5	136 ± 13,3	Phent/HF $p \leq 0$, Phent/Eau N.S. Eau/HF N.S.
14 jours	35,5	40	103,2	
21 jours	17	19	27,2	
28 jours	5	4	10	

Valeurs planimétriques en mm²

TRACE N° 20



Les résultats planimétriques relevés dans nos essais avec la pommade sont hautement significatifs (tableau n° 21). On observe un abaissement de la courbe par rapport à celle des brûlures non lavées ; mais quand on les compare à ceux obtenus après un lavage à l'eau ils ne sont pas significatifs. Le temps de cicatrisation est légèrement modifié (courbe n° 21), l'hydrocortisone favorise surtout la chute de l'escarre et assouplit la cicatrice finale. Elle contribuerait à une meilleure édification de la trame fibreuse (voir résultat histologique), mais pour cela il faut qu'elle intervienne immédiatement dans les premières heures, c'est-à-dire au cours de la phase exsudative et destructive correspondant à celle de la préparation du tissu conjonctif cicatriciel.

2) Résultats histologiques

a- Hydrocortisone 1 %

En pommade l'hydrocortisone semble agir dans le même sens mais son effet est plus lent, ce qui entraîne comme conséquence une disparition partielle des stries musculaires après une heure. A 5 jours, la phase proliférative est seulement atténuée alors qu'elle est supprimée par les infiltrations ; la réaction périlésionnelle est modérée. Par contre, la résorption musculaire macrophagique, la fibrose périnerveuse et périvasculaire restent aussi marquées qu'après le lavage à l'eau seule.

T A B L E A U N° 21

Pommade d'Hydrocortisone à 1 %⁺

Temps après contact avec H.F.	Eau + Hydrocortisone à 1 %	Eau distillée à température ambiante	F.H. 40 %	P
1 heure	50,5 ± 0,9	49,7 ± 0,6	50,7 ± 0,5	
5 jours	66 ± 5,6	71 ± 3,6	141,5 ± 5,5	HC/Eau N.S. HC/HF p ≤ 0,001 Eau/HF p ≤ 0,001
14 jours	40,5	51	59,5	
21 jours	7,5	9,7	12,5	
28 jours	0	0	3	

Valeurs planimétriques en mm²

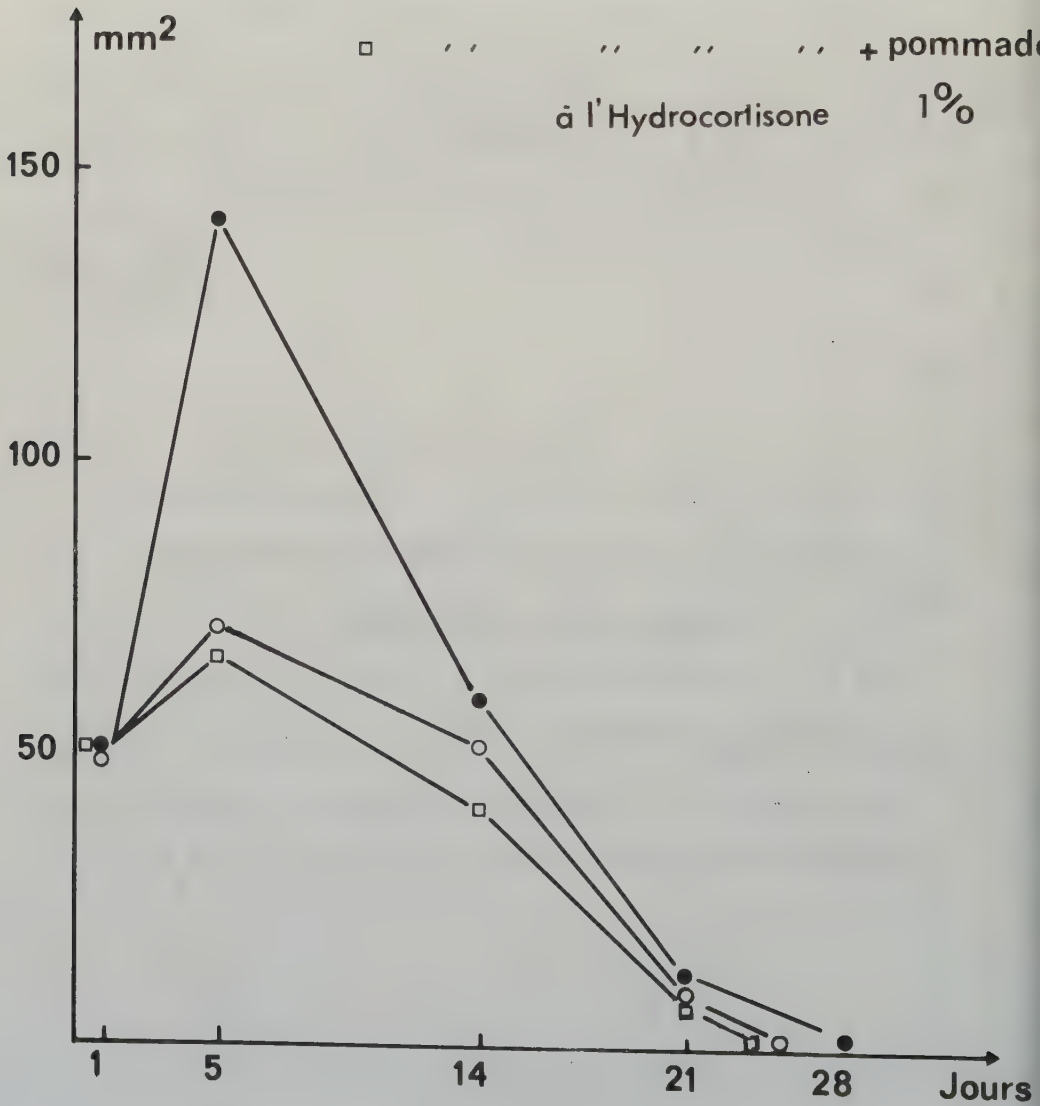
⁺ Formule des Hôpitaux de Paris, p. 121.

TRACE N° 21

● Acide fluorhydrique

○ Traitement par l'eau 30mn

□ " " " " " + pommade
à l'Hydrocortisone 1%



En bref, cette amélioration qui est moins importante ici semble liée à une pénétration moins rapide de l'hydrocortisone en pommade à travers le revêtement cutané. Au bout de 4 semaines la cicatrice est aussi souple et de structure histologique analogue à celle obtenue après un traitement par infiltration.

b- Gomenol, Gomenol calcique

Sur le plan histologique le traitement par ces produits associés à l'eau ne s'est pas montré plus efficace qu'un lavage simple.

c- Prométhazine, Phentolamine, Ergotamine

Ici encore, l'examen histologique ne met en évidence aucun effet de la prométhazine, de la phentolamine et de l'ergotamine dans la profondeur des tissus.

3) Conclusion

Nous retrouvons l'activité bénéfique de l'hydrocortisone même quand elle est administrée en onction alors que tous les autres produits étudiés tels que la prométhazine, la phentolamine, l'ergotamine ainsi que l'essence de Niaouli + le gluconaté de calcium n'ont qu'un effet relatif.

CH A P I T R E VI

C O N C L U S I O N

I - La méthode que nous avons adoptée en ~~mettant~~ la peau de Rat préalablement préparée en contact direct pendant deux minutes avec l'acide fluorhydrique nous permet d'obtenir des brûlures d'une très bonne reproductibilité.

Chez le Rat l'acide fluorhydrique à 40 % provoque au bout de 5 jours une nécrose massive de tout le revêtement cutané y compris le muscle peaucier qui évolue dans tous les cas vers une cicatrisation complète après quatre semaines.

Les altérations tissulaires sont dues non seulement à la diffusion de l'acide par contact direct mais à une atteinte en profondeur des pédicules vasculonerveux qui surviennent dès la première heure, alors que les couches superficielles sont à peine touchées. Ces altérations diffèrent de celles des autres acides halogénés qui atteignent surtout les couches superficielles par une réaction inflammatoire qui protège de la pénétration subséquente.

II - Il n'existe pas toujours une concordance entre l'aspect macroscopique et l'atteinte tissulaire profonde.

L'étude planimétrique nous fait apprécier l'extension de la surface de la lésion alors que l'observation

histologique nous montre le degré de pénétration de l'agression. C'est ainsi qu'avec le traitement en onction l'excipient gras a toujours eu un effet favorable sur l'aspect macroscopique, effet qui n'est pas confirmé par l'examen histologique, plus focalisé. L'excipient gras ne mérite certainement pas l'anathème qu'on lui a jeté.

Inversement le soluté de bicarbonate de sodium qui a apporté une légère amélioration histologique semble avoir aggravé les lésions macroscopiques, d'où la grande difficulté que nous avons devant une brûlure par l'acide fluorhydrique à évaluer de façon exacte la gravité de la lésion, sachant désormais que le bilan histologique peut être différent de celui fourni par la macroscopie. Le soluté de bicarbonate de sodium ne mérite pas lui, les éloges qui ont été formulés.

Quant à l'évolution de ces mêmes lésions, il semble extrêmement aléatoire d'établir un pronostic précis : tout se passe comme s'il existait des brûlures histologiques inapparentes au début et susceptibles d'expressions lésionnelles secondaires (45). Certaines destructions sont imprévisibles parce qu'elles résultent d'une série de facteurs complexes dont les uns sont relativement connus et ont une expression morphologique non douteuse (congestion, oedème, nécrose) et dont beaucoup restent très mal définis (facteurs de diffusion, de dissociation moléculaire, d'enzymes).

Au terme de cette étude nous pensons que dans les altérations provoquées par l'acide fluorhydrique l'atteinte secondaire occupe une grande place. Cette atteinte d'ordre trophique est liée de façon étroite à la dégénérescence précoce des pédicules vasculonerveux, ce qui différencie essentiellement l'action de l'acide fluorhydrique de celle des autres acides halogénés.

III - Le traitement par lavage quand il est efficace atténue ou empêche cette destruction vasculonerveuse. Nous avons constaté que chez le Rat le volume de liquide doit être assez important et la durée de lavage suffisamment longue (1 litre pendant 30 minutes au minimum) dans nos conditions expérimentales. En outre, comme l'avait préconisé DEROBERT dans son livre "Intoxications et maladies professionnelles" (19), le lavage à l'eau pour qu'il ait quelque chance d'efficacité et pour limiter les effets de l'acide doit être effectué aussi rapidement que possible dans les premières minutes qui suivent la brûlure.

Nous avons étudié plusieurs traitements liquides déjà préconisés tels que :

- l'eau à température ambiante,
- l'eau à température 4°C,
- alcool à 70° à température de 4°C,
- solution de sulfate de magnésium à température de 4°C,
- solution saturée de bicarbonate de sodium à température ambiante,
- ~~Méthanol~~amine à 5 % à température ambiante,
- THAM à 10 % à température ambiante.

Aucune de ces solutions n'a paru montrer de façon significative une activité supérieure à l'eau. L'adjonction de bicarbonate de sodium qui aurait selon certains auteurs une action neutralisante n'a pas apporté l'amélioration escomptée. Tout au plus peut-on noter l'action du sulfate de magnésium glacé qui s'est montré légèrement plus efficace que l'eau tant sur l'aspect macroscopique qu'histologique.

Par contre l'association d'un lavage à l'eau avec l'hydrocortisone en infiltration sous-cutanée ou en pommade s'avère être le traitement le plus actif. La diminution de l'atteinte vasculonerveuse précoce (apportée par l'eau) qui s'ajoute à l'effet antiinflammatoire du corticoïde sur les deux phases exsudative et destructive a permis une réduction de l'aire lésionnelle et une atteinte moins profonde. Il en résulte une cicatrice plus fine et plus souple.

Si le gluconate de calcium utilisé seul s'est montré totalement inefficace, il donne après un lavage préalable à l'eau des résultats très satisfaisants surtout quand il est administré par voie sous-cutanée. Ces constatations viennent appuyer les thèses de plusieurs auteurs (38, 42) qui préconisent l'association systématique d'un corticoïde avec le gluconate de calcium.

Abandonnant l'idée du traitement symptomatique, nous nous sommes tournée vers une conception différente du traitement, à savoir s'opposer aux effets des médiateurs chimiques (histamine, catécholamines) impliqués dans le processus inflammatoire par les actions de la prométhazine, de la phentolamine et de l'ergotamine. Si la diminution des surfaces brûlées a été hautement significative en raison du lavage à l'eau, l'évolution des plaies n'en a pas été améliorée pour autant.

Il ressort de ce travail dans la mesure où l'on peut extrapoler les constatations expérimentales à l'application thérapeutique chez l'Homme, que le premier geste à pratiquer dans le cas d'une brûlure par l'acide fluorhydrique

consiste à laver à l'eau immédiatement, très abondamment et longtemps. Ce lavage conditionne l'évolution de la plaie et permettra aux médications prescrites ultérieurement d'agir de façon plus efficace. Celles-ci peuvent être neutralisantes (gluconate de calcium), symptomatiques (hydrocortisone) ou antagonistes (sympatholytiques, antihistaminiques), accélérateurs de cicatrisation (gomenol). Dans les cas graves l'excision chirurgicale précoce suivie de greffe est le traitement qui d'après ceux qui l'ont adopté, laisse les séquelles les moins sévères.

Mais nous ne devons pas oublier que ce travail est présenté en vue du titre de Docteur en Pharmacie et que dans l'état actuel de nos connaissances la recommandation que nous nous permettons d'adresser à nos confrères officinaux, mis en présence d'un petit brûlé par l'acide fluorhydrique, est le lavage à l'eau immédiat, abondant et prolongé (au moins une demi-heure). L'intervention thérapeutique subséquente médicamenteuse ou chirurgicale est du domaine du médecin.

B I B L I O G R A P H I E

1) ARTUSON G. -

Pathophysiological aspects of the burn syndrome with special reference to liver injury and alterations of capillary permeability.

Acta Chic. Scand., 1961, 274, 1.135.

2) ASHER J., FINKEL M.D. -

Treatment of hydrogen fluoride injuries.

Adv. Fluor Chem., 1973, n° 7.

3) BABA T., IMAI S.

Etude des brûlures chimiques.

The Japan J. Plast. Reconstr. Surg., 1968, 11 (1), 19.20.
 1969, 12 (1), 78.79.
 1970, 13 (1), 50.
 1971, 14 (1), 68.69.

4) BARON H. -

Le problème de la résistance de l'organisme dans le cas de plaies pratiquées à différents moments du cycle nycthémeral.

La Cicatrisation, édition du C.N.R.S., PARIS 1965, p. 143.

5) BECK E. -

Erkrankungen und Verletzungen durch Flußsattre.

Zentralblatt für Chirurgie, 1950, 75, 414.

6) BILLINGHAM R.E., REYNOLD J. -

Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspension.

Brit. J. Plast. Surg., 1952, 5, 25.36.

7) BOURRINET P., QUEVAUVILLER A. -

Les brûlures expérimentales.

Thérapie, 1971, 26 (2), 259.290.

8) BRÄNDT B., BEHRBOHM P. -

Rapport sur le traitement des brûlures par l'acide fluorhydrique.

Berufs-Dermatosen, 1960, 8e année, n° 1, 46.52.

9) BUFFET M. -

Les brûlures par l'acide fluorhydrique et leur traitement

Arch. Mal. Prof., 1961, 22, 359.361.

10) Bureau de Normalisation "Acide fluorhydrique"

PRAGUES, Tchécoslovaquie 1970.

11) BURKE W.J., ULRICH R., HOEGG M.D. -

Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn.

J. Occup. Med., 1973, 15 (1).

12) CLEMENT Y. -

Secours d'urgence des brûlures chimiques.

Supp. au n° 94 Bulletin Ordre Pharm., Octobre 1963, n° 16

13) COLLIER H.O.J. -

La bradykinine et ses antagonistes.

Actualités pharmacologiques, 1953, XIV.

14) COMTE P., SWINGELSTEIN G., JOUANNETEAU J., DURY F. -

Influence du sexe sur les modifications du tissu conjonctif après brûlures expérimentales.

Biochimie et physiologie du tissu conjonctif, P. COMTE édit., Imprimerie Sud-Est LYON 1966, 613.625.

15) CRAIG R.D.P. -

Hydrofluoric acid burns of the hands.

Brit. J. Plast. Surg., 1964, 17.

16) CUNNINGHAM E.B., HARRIS J.L. -

Use of ice water in the treatment of burns.

J. Occup. Med., 1966, 8 (5), 271.272.

17) DALE R.H. -

Treatment of hydrofluoric acid burns.

Brit. Med. J., 1951, 1, 728.

18) DELARUE J., MIGNOT J., SIMARD C. -

Brûlures par ypérite de la poche jugale du Hamster doré.

C.R. Soc. Biol., 1960, 154, 526.528.

19) DEROBERT L. -

Intoxications et maladies professionnelles.

Flammarion Médecine Sciences édit., PARIS 1954.

- 20) DESOILLE H., CREMER G., CIFUENTES J. -

Etude expérimentale sur le traitement d'urgence des brûlures cutanées par acides forts et bases fortes.

Communication à la Société de Médecine et d'Hygiène du Travail, Séance du 12.10.64.

- 21) DESOILLE H., CREMER G., DELAVIERRE D. -

Brûlures cutanées thermiques expérimentales. Effet de la réfrigération locale. Considérations anatomo-pathologiques.

Arch. Mal. Prof., 1966, 27 (9), 693.696.

- 22) DIBBELL D., IVERSON R. and associated -

Hydrofluoric acid burns of the hand.

J. Bone Surg., 1970, 52 A.

- 23) DIEFFENBACHER P.F., THOMPSON J.H. -

Burns from exposure to anhydrous hydrofluoric acid.

J. Occup. Med., 1962, 4, 325.

- 24) Division of Industrial Hygiene National Institute of Health,
U.S. Public Health Service.

"Hydrofluoric acid Burns".

Ind. Med., 1943, 12, 634.

- 25) DREHER R., SIMON-WEIDNER R. -

Zür Behandlung der Flußsäureverätzung.

Med. Welt., 1968, 19, 495.497.

- 26) DREHER R., SIMON-WEIDNER R. -

Die Entstehung der Flußsäureverätzung und ihre Behandlung.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz, 1970,
20 (1), 15.22.

7) DUNPHY J.E., UDUPA K.N. -

Chemical and histochemical sequences in the normal healing of wounds.

New Eng. J. Med., 1955, 253, 847.851.

28) DUVERNEUIL D. -

Deux thérapeutiques nouvelles préconisées par des médecins d'entreprises.

Travail et Sécurité, 1955, n° 12, 455.456.

29) FLANDRE M.O., DAMON M., PEILLEX F. -

Etude de la cicatrisation des brûlures expérimentales chez le Rat.

Thérapie, 1971, 26, 517.528.

30) FREDENHAGEN K., WELLMANN H. -

Atrwirkung der Fluorwasserstoffs und gegenmitted.

Angew. Chem., 1932, 45, 537.

31) GEHRMANN G.H. -

Hydrofluoric acid.

Chemical safety, Data Sheet SD-25, 1948.

32) GERSANT Y. -

Les brûlures électriques et chimiques.

Gazette Méd. Fr., 1967, 74, 5613.5614.

33) IVERSON R.E., LAUB D.R., MADISON M.S., MITCHELL S. -

Hydrofluoric acid burns.

Plast. Reconstr. Surg., 1971, 48 (2), 107.112.

- 34) JOHNSTONE R.T., MILLER J.E. -

Occupational diseases and industrial medicine.
Philadelphia W.B., Saunders Co. 1960, p. 130.133.

- 35) JONES A.T.

The treatment of hydrofluoric acid burns.
J. Ind. Hygiene and Toxicol., 1939, 21, 205.212.

- 36) KLAUDER J.V., SHELANSKI L. -

Industrial uses of compounds of fluorine and ovalic acids.
Arch. Ind. Health, 1955, 12, 412.

- 37) KLAVIS G., SCHROEDER K.H., SCHULZ L.C. -

Zur Bedandlung der experimentellen Flussatfreverätzung
Berufsdermatosen.
Dtsch., 1961, 9 (3), 122.130.

- 38) KLEINE-NATROP H.E. -

Arbeitsbedingte säureverätzungen der Haut.
Monatss., 1966, 69 (5), 218.227.

- 39) LANDAU R., ROSEN R. -

Industrial handling of fluorine.
Indust. Eng. Chem., 1947, 39, 281.286.

- 40) LEWIS G.P. -

The mecanism of inflammation.
New Scientist., 1962, 16, 34.35.

- 41) MARCY R. -

L'essai pharmacologique des cicatrisants.
Thèse Doctorat d'Etat (mention Pharmacie), PARIS 1959.

42) MATNER TH. -

Cortisone treatment of HF burns of the skin.

Dermatol. Wochschr., 1957, 136, 1060.1064.

43) MAYER L., GUELICH J., MORRISTOWN N.J. -

Hydrogen fluoride inhalation and burns.

Arch. Environm. Health, 1963, 7, 445.447.

44) Merck Index of Chemicals and drugs.

Merck and Co. Inc. Rahway U.S.A., 1960.

45) ORCEL L., MONSAINGEON A. -

Contribution à l'étude de l'évolution locale des brûlures cutanées expérimentales.

Ann. Anat. Path., 1956, 1, 145.162.

46) PALEY A., SEIFTER J. -

Treatment of experimental hydrofluoric acid corrosion.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1941, 46, 190.192.

47) PATERSON J.D. -

Control of the fluorine hazard.

Brit. J. Ind. Med., 1956, 13, 301.

48) POLICARD A., COLLET A. -

Physiologie du tissu conjonctif normal et pathologique.

Masson et Cie. édit., 1961.

49) POIRIER J., CHEVREAU J. -

Feuillelet d'histologie humaine.

Fascicule n° 7, Edit. Maloine.

50) QUEVAUVILLER A. -

Les utilisations industrielles du fluor et de ses dérivés,
leurs dangers pour le personnel et le voisinage.

Chimie et Industrie, 1957, 77 (1), 143.157.

51) QUEVAUVILLER A., Mmes. MAZIERE M.A. et VU NGOC HUYEN -

Etude expérimentale des brûlures par l'acide fluorhydrique
et leur traitement.

Thérapie, 1971, 26, 529.534.

52) QUEVAUVILLER A., SARRAZIN G., VU NGOC HUYEN, SADO M. -

Brûlures cutanées chez le Rat par les acides chlorhydrique,
bromhydrique et iodhydrique.

Ann. Pharm. Franç., sous presse.

53) RENTSH G. -

Action of hydrofluoric acid on skin.

Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1959, 236, 208.211.

54) RICHAUD A., HAZARD R. -

Précis de thérapeutique et de pharmacologie.

Masson édit., PARIS 1943.

55) ROCHA E SILVA M. -

Chemical mediators of the acute inflammatory reaction.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 116, 899.911.

56) RUFF O. -

Die chemie des fluors.

Julius-Springer, BERLIN 1920.

7) SCHARIZER E. -

Methodik und indikationen der vitalfärbung mit disulphin blau.

Actuelle chir. Bd., 1966, 1, 83.

8) SCHARIZER E. -

Notes on hydrofluoric acid burns.

Fluoride, 1970, 3 (4), 200.203.

9) SCHARNWEBER H.C. -

Treatment of hydrofluoric acid burns of the skin by immediate surgical excision.

Ind. Med. Surg., 1969, 38 (6), 31.32.

10) SCHMIDT-TINTEMANN -

Mittch. Med. Wochschr., 1960, 1548.

11) SCHUCKMANN F. -

Kritische Betsachtung einer neuen Bedandlungsmethode des Flußsaß reverätzung.

Zbl. Arbeit. Med, 1968, Bd, 18 (5), 129.132.

12) SCHUERMANN H. -

Über die Flußsäureein wirkung auf die haut.

Dermatol. Wochschr., 1937, 104, 661.

13) SCHULMAN A. -

Premiers soins en cas de brûlures : l'eau glacée.

National safety news, U.S.A., 1963, 4, 36.37.

14) SCHWARTZ L., TULIPAN, BIRMINGHAM -

Occupational deseases of the skin.

Kimpton, LONDON, 1957.

- 65) THIELE-WILD -
Atiologie und therapie der Flußsäureverätzung.
Med. Welt, 1962, 2566.
- 66) TRUHAUT R., FABRE R. -
Précis de Toxicologie.
Sedes édit., 1971.
- 67) TRUONG M. KHAI -
Création de divers modèles de plaies atones expérimentaux
chez le Rat et le Cobaye.
Thèse de Doctorat de Sciences Naturelles, PARIS 1966.
- 68) VALETTE G., MARCY R. -
La cicatrisation.
Colloque du C.N.R.S., Mai 1964, édit. C.N.R.S., PARIS,
91.100.
- 69) WEPIERRE J. -
Absorption percutanée.
Prod. Probl. Pharm., 1971, 26 (5), 312.
- 70) WETHERHOLD J.M., SHEPHERD F. -
Treatment of hydrofluoric acid burns.
J. Occup. Med., 1965, 7, 193.195.
- 71) ZWINGELSTEIN G., JOUANNETEAU J., PERES G. -
Les changements dans la composition ionique de divers tis-
sus en fonction du sexe.
J. Phys. Fr., 1964, 56 (3), 467.

TABLE DES MATIERES

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE I : L'ACIDE FLUORHYDRIQUE ET SES DANGERS</u>	5
1) Propriétés physiques et chimiques de l'acide fluorhydrique	5
2) Utilisations, Emplois	7
3) Toxicité : Dangers et accidents	7
4) Identification, Détection	9
5) Classification des brûlures cutanées par l'acide fluorhydrique chez l'Homme	9
 <u>CHAPITRE II : LA PEAU ET LA CICATRISATION DES PLAIES</u>	 13
1) Structure de la peau	13
2) Cicatrisation d'une plaie	15
a) Réparation conjonctive	15
α) Phase exsudative	16
β) Phase proliférative	18
γ) Formation et maturation de la cicatrice	19
b) Réparation épithéliale	19
 <u>CHAPITRE III : METHODES D'ETUDE</u>	 21
1) Choix de l'animal	21
Choix de l'anesthésie	22
2) Essais préliminaires avec différentes techniques de la brûlure à l'acide fluorhydrique	23
3) Description de la technique adoptée	24
a) Préparation de la peau	24
b) Mode de traitement (lavage - infiltration - onction)	27

4) Répartition des animaux	27
5) Mode d'appréciation des résultats	29
a) Macroscopie	29
Technique d'évaluation des surfaces - courbes	30
b) Histologie	31
Technique d'évaluation des lésions - colorations spécifiques	31

CHAPITRE IV : ETUDE DE LA BRÛLURE A L'ACIDE FLUORHYDRIQUE
CHEZ LE RAT

A) Protocole d'essai	35
B) Résultats	35
1) Examen macroscopique	35
2) Examen histologique	36
a- Plaie observée 1 heure après le contact avec l'acide fluorhydrique	36
b- Plaie observée à 5 jours	40
c- Plaie observée à 14 jours	42
d- Plaie observée à 28 jours	43
e- Etude des mastocytes	45
C) Discussion	46

CHAPITRE V : ETUDE DES DIVERS TRAITEMENTS SUR LES BRÛLURES
CUTANÉES PAR L'ACIDE FLUORHYDRIQUE

<u>HISTORIQUE</u>	49
<u>ETUDE DES DIVERS TRAITEMENTS</u>	56
I) Lavage seul	58
A) Lavage pendant une minute immédiatement après le contact avec l'acide fluorhydrique	61
1) Résultats macroscopiques	61
a- Eau à température ambiante	61

b- Eau à température de 4°C	61
Solution saturée de bicarbonate de sodium à température ambiante	61
Solution saturée de sulfate de magnésium à température de 4°C	61
Alcool éthylique à 70° à température de 4°C	61
2) Résultats histologiques	72
a- Plaie observée à 1 heure	72
b- Plaie observée à 5 jours	72
c- Plaie observée à 14 jours	73
d- Plaie observée à 28 jours	74
3) Conclusion	74
B) Lavage pendant 30 minutes immédiatement après le contact avec l'acide fluorhydrique	75
1) Résultats macroscopiques	75
a- Eau à température ambiante	75
b- Eau à température de 4°C	78
c- Solution saturée de bicarbonate de sodium à température ambiante	78
d- Solution saturée de sulfate de magnésium à température de 4°C	83
e- Alcool éthylique à 70° à température de 4°C	83
f- Solution de triéthanolamine à 5 % à tempéra- ture ambiante	88
Solution de THAM à 10 % à température am- biente	88
2) Résultats histologiques	88
a- Plaie observée 1 heure après le contact avec l'acide fluorhydrique	88
b- Plaie observée 5 jours après	93
c- Plaie observée 28 jours après	95
3) Conclusion	95

C) Lavage 45 minutes après le contact avec l'acide fluorhydrique pendant 30 minutes	97
1) Résultats macroscopiques	97
a- Eau à température ambiante	97
b- Solution saturée de bicarbonate de sodium à température ambiante	97
c- Solution saturée de sulfate de magnésium à température de 4°C	97
2) Résultats histologiques	101
3) Conclusion	101
II) Lavage et infiltrations	102
1) Résultats macroscopiques	102
a- Hydrocortisone à 1 %	102
b- Gluconate de calcium à 10 %	104
2) Résultats histologiques	110
a- Plaie observée à 1 heure	110
b- Plaie observée à 5 jours	110
c- Plaie observée à 28 jours	112
3) Conclusion	113
III) Infiltrations sans lavage préalable à l'eau	114
- Résultats macroscopiques et histologiques	114
. Gluconate de calcium 10 %	114
. Phentolamine	114
. Ergotamine	114
IV) Lavage et pommade	115
1) Résultats macroscopiques	115
a- Vaseline goménolée calcique à 10 %	115
b- Prométhazine à 1 %	118
c- Phentolamine 0,2 %	121
d- Hydrocortisone à 1 %	121

	Pages
2) Résultats histologiques	124
3) Conclusion	127
<u>CHAPITRE VI : CONCLUSION</u>	129
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	I

